

Thaís Caroline Gurgel

UTILIZAÇÃO DE ERITROPOETINA POR PACIENTES DO SISTEMA
ÚNICO DE SAÚDE INCIDENTES EM HEMODIÁLISE NO BRASIL, 2002-
2003

Universidade Federal de Minas Gerais
Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública
Belo Horizonte – MG
2011

Thaís Caroline Gurgel

UTILIZAÇÃO DE ERITROPOETINA POR PACIENTES DO SISTEMA
ÚNICO DE SAÚDE INCIDENTES EM HEMODIÁLISE NO BRASIL, 2002-
2003

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Saúde Pública (área de concentração Políticas de Saúde e Planejamento).

Orientadora: Profa. Dra. Eli Iola Gurgel Andrade
Co-Orientadora: Profa. Dra. Mariângela Leal Cherchiglia

Belo Horizonte
2011

G979u Gurgel, Thaís Caroline.
Utilização de eritropoetina por pacientes do Sistema Único de Saúde incidentes em hemodiálise no Brasil, 2002-2003 [manuscrito]. / Thaís Caroline Gurgel. - - Belo Horizonte: 2011.
62f.: il.
Orientadora: Eli Iola Gurgel Andrade.
Co-Orientadora: Mariângela Leal Cherchiglia.
Área de concentração: Saúde Pública.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Diálise Renal. 2. Eritropoetina/uso terapêutico. 3. Anemia. 4. Equidade no Acesso. 5. Avaliação de Serviços de Saúde. 6. Dissertações Acadêmicas. I. Andrade, Eli Iola Gurgel. II. Cherchiglia, Mariângela Leal. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WA 540

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor

Prof. Clélio Campolina Diniz

Vice-Reitora

Prof^a. Rocksane de Carvalho Norton

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Prof. Ricardo Santiago Gomez

Pró-Reitor de Pesquisa

Prof. Renato de Lima Santos

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor

Prof. Francisco José Penna

Chefe do Departamento de Medicina Preventiva e Social

Prof. Antônio Leite Alves Radicchi

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA

Coordenadora

Prof^a. Mariângela Leal Cherchiglia

Sub-Coordenador

Prof. Mark Drew Crosland Guimarães

Colegiado

Prof^a. Ada Ávila Assunção

Prof^a Eli Iola Gurgel Andrade

Prof. Fernando Augusto Proietti

Prof. Francisco de Assis Acurcio

Prof^a Maria Fernanda Furtado Lima-Costa

Prof^a Mariângela Leal Cherchiglia

Prof. Mark Drew Crosland Guimarães

Prof^a Soraia de Almeida Belisário

Prof. Tarcísio Márcio Magalhães Pinheiro

Prof^a.Waleska Teixeira Caiaffa

Aline Dayrell Ferreira

Graziella Lage Oliveira

Gustavo Laine Araújo de Oliveira

Orozimbo Henriques Campos Neto



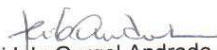
FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640



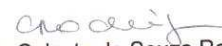
DECLARAÇÃO

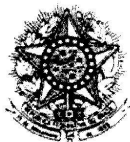
A Comissão Examinadora abaixo assinada, composta pelos Professores Doutores: Eli Iola Gurgel Andrade, Mariângela Leal Cherchiglia, Adriano Max Moreira Reis e Celeste de Souza Rodrigues, aprovou a defesa da dissertação intitulada **“UTILIZAÇÃO DE ERITROPOETINA POR PACIENTES DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE INCIDENTES EM HEMODIÁLISE NO BRASIL, 2002-2003”** apresentada pela aluna **THAÍS CAROLINE GURGEL** para obtenção do título de Mestre em Saúde Pública, pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública - Área de Concentração em Políticas de Saúde e Planejamento, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 18 de fevereiro de 2011.


Profa. Eli Iola Gurgel Andrade
Orientadora


Profa. Mariângela Leal Cherchiglia
Coorientadora


Prof. Adriano Max Moreira Reis


Dra. Celeste de Souza Rodrigues



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640



UFMG

ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de **THAÍS CAROLINE GURGEL**. Às dez horas do dia **dezoito de fevereiro de dois mil e onze**, reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG a Comissão Examinadora de dissertação indicada pelo Colegiado do Programa para julgar, em exame final, o trabalho intitulado: **"UTILIZAÇÃO DE ERITROPOETINA POR PACIENTES DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE INCIDENTES EM HEMODIÁLISE NO BRASIL, 2002-2003"**, requisito final para a obtenção do Grau de Mestre em Saúde Pública - Área de Concentração em Políticas de Saúde e Planejamento. Abrindo a sessão, a Presidente da Comissão, Profa. Eli Iola Gurgel Andrade, após dar a conhecer aos presentes o teor das normas regulamentares do trabalho final, passou a palavra à candidata para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença da candidata e do público para julgamento e expedição do resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Profa. Eli Iola Gurgel Andrade/ Orientadora

Instit: UFMG

Indicação: Aprovado

Profa. Mariângela Leal Cherchiglia/Coordenadora

Instit: UFMG

Indicação: Aprovada

Prof. Adriano Max Moreira Reis

Instit: UFMG

Indicação: Aprovado

Dra. Celeste de Souza Rodrigues

Instit: PMBH

Indicação: Aprovado

Pelas indicações a candidata foi considerada APROVADA.

O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pela Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, a Presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ATA, que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 18 de fevereiro de 2011.

Profa. Eli Iola Gurgel Andrade _____

Profa. Mariângela Leal Cherchiglia _____

Prof. Adriano Max Moreira Reis _____

Dra. Celeste de Souza Rodrigues _____

Profa. Mariângela Leal Cherchiglia/ Coordenadora _____

CONFERE COM O ORIGINAL
Centro de Pós-Graduação

Profa. Mariângela Leal Cherchiglia
Coordenadora do Programa de
Pós-Graduação em Saúde Pública
Faculdade de Medicina - UFMG

DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação aos pacientes usuários do Sistema Único de Saúde com quem me relaciono diariamente, em meu ambiente profissional.

AGRADECIMENTOS

A Deus sempre e acima de tudo, pelo dom da vida e pela missão a mim confiada.

A meus pais, pelo exemplo e pelos ensinamentos na convivência cotidiana.

À Prefeitura de Nova Lima, que, através da Farmácia Municipal, concedeu-me a atividade profissional que pôde ser conciliada com a realização da pesquisa que foi objeto desta dissertação.

Aos colegas da Farmácia Municipal, que me apoiaram neste projeto.

Aos pacientes que me tornaram sensível ao escopo da pesquisa desenvolvida.

Às professoras Eli Iola Gurgel Andrade e Mariângela Leal Cherchiglia, pela orientação desta dissertação e pelo apoio constante.

Aos colegas do Grupo de Pesquisa em Economia da Saúde, em especial, à Daniele Szuster e Elaine Machado, pelo compartilhamento de experiências, pelo aprendizado e pelo apoio à minha pesquisa.

A Isabel Cristina Gomes, pela valiosa ajuda na análise e interpretação dos resultados.

A todos com quem convivi durante o mestrado, professores e colegas, pelos conhecimentos adquiridos e pela troca de experiências.

Aos professores da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, onde concluí a graduação, em especial, à professora Wânia da Silva Carvalho, pelo incentivo ao ingresso no Mestrado e à concretização desta dissertação.

RESUMO

Introdução: A doença renal crônica (DRC) consiste na perda lenta progressiva e irreversível das funções glomerular, tubular e endócrina dos rins. Em seu estágio mais avançado, chamado, insuficiência renal crônica terminal, os rins não conseguem mais manter o equilíbrio hidroeletrolítico do organismo. Nesse estágio, a sobrevivência do paciente somente pode ser garantida através de seu ingresso em uma das terapias renais substitutivas – hemodiálise, diálise peritoneal e transplante. A anemia, em pacientes com doença renal crônica, está associada ao aumento da morbidade e da mortalidade, à progressão mais rápida para doença renal em estágio final e à piora da qualidade de vida. Atualmente, os agentes estimulantes da eritropoiese representam o tratamento padrão para a anemia na DRC, sendo a eritropoetina o medicamento mais usado desta classe. O SUS é o principal financiador das terapias renais e de eritropoetina, entre outros medicamentos de alto custo aos pacientes no Brasil. **Objetivos:** Analisar a utilização de eritropoetina humana recombinante por pacientes do Sistema Único de Saúde, incidentes em hemodiálise nos anos de 2002 e 2003, no Brasil. **Resultados:** A coorte estudada foi constituída por 32.136 pacientes, dos quais 60% fizeram uso de eritropoetina. A maioria dos pacientes que utilizaram o medicamento era do sexo masculino, residia na região Sudeste; concentrava-se nos grupos etários inferiores a 65 anos, não apresentava nefropatia diabética como causa de DRC, ingressou em hemodiálise fazendo uso de cateter venoso central e se tratava em unidades de diálise do setor privado, localizadas em municípios com IDH médio ou alto. O tempo médio e o tempo mediano de acompanhamento desses pacientes no estudo foram de 20 meses e 26% deles foram a óbito durante o tempo do estudo. Sexo masculino; grupo etário abaixo de 65 anos; diabetes como causa primária de doença renal crônica; fístula arteriovenosa ao iniciar hemodiálise e residir em outras unidades federativas em relação ao Mato Grosso foram fatores associados ao uso de eritropoetina. **Conclusão:** O estudo apontou equidade no acesso ao medicamento, considerando presença de nefropatia diabética, mas encontrou iniquidades considerando o sexo, grupo etário, acesso vascular inicial na hemodiálise e fragilidades estruturais em estados com menor organização política e econômica. É necessário rever as políticas de atenção ao doente renal, a alocação de recursos para os estados e municípios e o manejo da anemia, segundo o perfil farmacoterapêutico dos pacientes, de forma a garantir redução das iniquidades observadas na utilização da eritropoetina.

PALAVRAS-CHAVE: Diálise Renal; Eritropoetina/uso terapêutico; Anemia; Equidade no acesso; Avaliação de Serviços de Saúde.

ABSTRACT

Introduction: The chronic kidney disease (CKD) is characterized by irreversible slow loss of kidney functions. In advanced stage, called end-stage renal disease, the kidney is unable of keep the hydro-electrolytic balance of the body. In this stage, patient survival can only be achieved through one of the renal replacement therapies – hemodialysis, peritoneal dialysis or kidney transplantation. Anemia in CKD patients is associated with increase in morbidity and mortality, worsening CKD and decrease in quality of life. Currently, the erythropoiesis-stimulating agents represent the standard treatment for anemia in CKD and erythropoietin is the most widely used drug in this class. The Brazilian Unified Health System is the main funder of the renal replacement therapies, erythropoietin and other high cost medicines for patients in Brazil. **Objective:** to analyze erythropoietin utilization by patients entering on hemodialysis in 2002 through 2003 period in Brazil. **Results:** The cohort analyzed consisted of 32,136 patients. 60% used erythropoietin. The patients treated with erythropoietin were majority male, concentrated in age groups below 65 years, residents of the Southeast region, did not have diabetic nephropathy as cause of CKD, entered by hemodialysis using central venous catheter and were dialyzed by private healthcare facilities localized in municipalities with high or medium HDI. Mean time and median time of patients follow up were 20 months and 26% progressed to death at the end of the study. Male; age group below 65 years; diabetic renal failure; arteriovenous fistula at the beginning of hemodialysis and to live in other states of Brazil compared to Mato Grosso were erythropoietin use predictors. **Conclusion:** The study reported equity in access to medicine considering presence of diabetic nephropathy, but also reported inequities in access to medicine considering gender, age group, initial vascular access for hemodialysis and structural weaknesses in states with less economic and political organization. Chronic kidney disease healthcare policies, resources allocation for states and municipalities and anemia management according to patient pharmacotherapeutic profile should be revised in order to ensure the reduction of the observed inequities.

KEYWORDS: Renal dialysis; Erythropoietin/therapeutic use; Anemia; Equity in access; Health Services Evaluation.

LISTA DE SIGLAS

APAC – Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade/Custo

CEAF – Componente Especializado de Assistência Farmacêutica

DP – Diálise Peritoneal

DRC – Doença Renal Crônica

GM/MS – Gabinete do Ministro/Ministério da Saúde

HD – Hemodiálise

IDH – Índice de Desenvolvimento Humano

SAS – Secretaria de Assistência à Saúde

SBN – Sociedade Brasileira de Nefrologia

SIA/SUS – Sistema de Informação Ambulatorial do Sistema Único de Saúde

SIH – Sistema de Informação Hospitalar

SIM – Sistema de Informação em Mortalidade

SUS – Sistema Único de Saúde

TRS – Terapias Renais Substitutivas

TX – Transplante

UF – Unidade Federativa

UFMG – Universidade Federal de Minas Gerais

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1.	Construção da Base Nacional em TRS	34
FIGURA 2.	Distribuição dos pacientes, segundo o uso de eritropoetina nos estados com maior percentual de utilização do medicamento. Brasil, 2002-2003.	43
FIGURA 3.	Distribuição dos pacientes, segundo o uso de eritropoetina nos estados com menor percentual de utilização do medicamento. Brasil, 2002-2003.	43

LISTA DE TABELAS

TABELA 1.	Características demográficas e clínicas dos pacientes do SUS incidentes em hemodiálise no Brasil nos anos 2002 e 2003, segundo o uso de eritropoetina	41
TABELA 2.	Distribuição dos pacientes que utilizaram eritropoetina segundo a diferença entre as datas de início do uso de eritropoetina e de início da hemodiálise. Brasil, 2002-2003.	43
TABELA 3.	Modelo múltiplo de regressão logística para fatores associados ao uso de eritropoetina em pacientes incidentes em Hemodiálise no Brasil nos anos de 2002 e 2003	45

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	16
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	18
2.1 DOENÇA RENAL CRÔNICA.....	18
2.2 ANEMIA NA INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA.....	21
2.2.1 TRATAMENTO DA ANEMIA: ESTADO DA ARTE.....	23
2.2.2 ASPECTOS FARMACOECONÔMICOS DO TRATAMENTO DA ANEMIA EM PORTADORES DE DRC.....	25
2.3 POLÍTICAS PÚBLICAS VOLTADAS PARA O MANEJO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA NO BRASIL E DE SUAS COMPLICAÇÕES.....	27
3 OBJETIVO.....	32
3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	32
4 MÉTODOS.....	33
4.1 TIPO DE ESTUDO.....	33
4.1.1 FONTE DE DADOS.....	33
4.1.2 POPULAÇÃO DE ESTUDO.....	34
4.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	35
4.2.1 ANÁLISE DESCRITIVA.....	35
4.2.2 ANÁLISE COMPARATIVA.....	36
4.2.3 FATORES ASSOCIADOS AO USO DE ERITROPOETINA.....	36
4.3 ASPECTOS ÉTICOS.....	36
4.4 LIMITAÇÕES DO MÉTODO.....	37
5 RESULTADOS.....	38
5.1 PERFIL DEMOGRÁFICO E EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES QUE UTILIZARAM ERITROPOETINA.....	38
5.2 ANÁLISE COMPARATIVA DOS PACIENTES SEGUNDO O USO DE ERITROPOETINA.....	39
5.3 FATORES ASSOCIADOS AO USO DE ERITROPOETINA.....	44
6 DISCUSSÃO.....	46

6.1 PERFIL DOS PACIENTES QUE UTILIZARAM ERITROPOETINA E COMPARAÇÃO COM PACIENTES QUE NÃO UTILIZARAM O MEDICAMENTO.....	47
6.2 FATORES ASSOCIADOS AO USO DE ERITROPOETINA.....	49
7 CONCLUSÃO.....	53
REFERÊNCIAS.....	55
ANEXOS.....	61

1 INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é uma síndrome metabólica decorrente de uma injúria renal inicial, seguida de perda lenta, progressiva e irreversível das funções glomerular, tubular e endócrina dos rins (BASTOS *et al.*, 2004; HARRISON; FAUCI, 2006; SBN, 2009).

Dentre as complicações da DRC, uma importante e bem conhecida é a anemia. Decorre da diminuição da sobrevivência das hemácias nos pacientes com DRC e, também, da perda progressiva da capacidade de síntese, pelos rins, do hormônio eritropoetina, que estimula a eritropoiese pela medula óssea (BASTOS, 2006; DUH *et al.*, 2008; WEISBORD *et al.*, 2007).

A ocorrência de anemia em pacientes com DRC está associada ao aumento da morbidade e da mortalidade, à progressão mais rápida para doença renal em estágio final e à piora de sua qualidade de vida (BASTOS, 2006; CANZIANI *et al.*, 2006; ERSHLER *et al.*, 2005; THORP *et al.*, 2009; WEISBORD *et al.*, 2007).

O tratamento padrão para a anemia em portadores de DRC, atualmente, consiste na administração de agentes estimulantes da eritropoiese (DUH *et al.*, 2008; LOCATELLI *et al.*, 2004). A eritropoetina humana recombinante ou alfaepoetina é o protótipo do grupo, bem como o fármaco mais utilizado na terapêutica, inclusive no Brasil (BRASIL, 2010a; BRASIL, 2010b; DUH *et al.*, 2008; LOCATELLI *et al.*, 2004).

É disponibilizada gratuitamente no Sistema Único de Saúde (SUS), e o fornecimento aos pacientes é baseado no Protocolo Clínico e as Diretrizes Terapêuticas para o Tratamento da Anemia na Insuficiência Renal Crônica, estabelecido através da portaria SAS/MS n. 226, de 10 de maio de 2010 do Ministério da Saúde (BRASIL, 2010a; BRASIL, 2010b).

Espera-se que o tratamento da anemia melhore a qualidade de vida dos pacientes; diminua o número de hospitalizações; diminua a necessidade de transfusões sanguíneas; previna ou melhore a hipertrofia ventricular esquerda e diminua a morbimortalidade (BRASIL, 2010a; COYNE, 2009; LOCATELLI *et al.*, 2004).

O SUS cobre cerca de 95% dos procedimentos relacionados às terapias renais substitutivas (TRS) no Brasil (ACURCIO *et al.*, 2009; CANZIANI *et al.*, 2006; CHERCHIGLIA *et al.*, 2010a; CHERCHIGLIA *et al.*, 2010b), incluindo o fornecimento de medicamentos de alto custo, necessários ao controle das complicações da DRC (ACURCIO *et al.*, 2009; BRASIL, 2010b; CHERCHIGLIA *et al.*, 2010b; VIEIRA, 2009). Assim, a União emprega uma importante parcela de recursos financeiros no tratamento dessa doença, que tem custo elevado. Isto é motivo de preocupação, pois os recursos públicos em saúde são limitados (CHERCHIGLIA *et al.*, 2010b; VIEIRA, 2009).

Um estudo sobre utilização de medicamentos de alto custo no Brasil, no período entre 2000 e 2004 mostrou que grande parte dos pacientes com DRC estudados usa medicamentos para anemia e a eritropoetina humana recombinante é um dos medicamentos de alto custo mais utilizados. Trata-se de um fato muito relevante, já que o SUS é o principal provedor deste medicamento (ACURCIO *et al.*, 2009; BRASIL, 2010b).

A hemodiálise é a modalidade em que se encontra a maioria dos pacientes em terapia renal substitutiva no Brasil (CHERCHIGLIA *et al.*, 2010a; SBN, 2009; SESSO *et al.*, 2008). É também a modalidade cujos pacientes apresentam anemia mais severa e, portanto, a modalidade com percentual mais elevado de pacientes em uso de eritropoetina (RICHARDSON *et al.*, 2007).

Considerando-se a importância do tratamento da anemia no contexto da DRC, suas implicações e os princípios doutrinários do SUS, no que diz respeito à equidade no acesso aos cuidados de saúde e às diretrizes estabelecidas pela Política Nacional de Medicamentos, faz-se importante o estudo dos fatores associados à utilização deste medicamento por parte dos pacientes em hemodiálise.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 DOENÇA RENAL CRÔNICA

A doença renal crônica (DRC) é uma síndrome metabólica decorrente de uma injúria renal inicial, seguida de perda lenta, progressiva e irreversível das funções glomerular, tubular e endócrina dos rins (BASTOS *et al.*, 2004; HARRISON; FAUCI, 2006; SBN, 2009).

Entre as causas mais comuns de DRC, citam-se hipertensão arterial, diabetes *mellitus*, glomerulonefrites e doenças autoimunes. Os fatores de risco que podem acelerar o progresso da doença são tabagismo, obesidade e dislipidemias (HARRISON; FAUCI, 2006; SBN, 2009; SESSO *et al.*, 2008).

O diagnóstico é baseado na identificação dos grupos de risco, na verificação de alterações laboratoriais (como por exemplo, microalbuminúria, proteinúria, hematúria) e na redução do Ritmo de Filtração Glomerular (RFG), avaliado pelo *clearance* de creatinina sérica (HARRISON, FAUCI, 2006; K-DOQI, 2009; SBN, 2009). De acordo com estes critérios, a DRC pode ser classificada em cinco estágios:

- *Estágio 1* – RFG normal (maior que $90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), mas com presença de microalbuminúria;
- *Estágio 2* – RFG entre 60 e $89 \text{ mL/min/1,73m}^2$; comprometimento da função renal com leve alteração do RFG;
- *Estágio 3* – RFG entre 30 e $59 \text{ mL/min/1,73m}^2$; comprometimento da função renal com alteração moderada do RFG;
- *Estágio 4* – RFG entre 15 e $29 \text{ mL/min/1,73m}^2$; comprometimento da função renal com alteração grave do RFG;
- *Estágio 5* – RFG menor que $15 \text{ mL/min/1,73m}^2$; falência renal funcional ou doença renal em estágio final ou insuficiência renal crônica terminal.

O tratamento da DRC varia conforme o estágio em que o paciente se encontra, podendo ser disponibilizado na atenção primária, secundária ou terciária (de alta complexidade). Na atenção primária, é feito o acompanhamento preventivo de pacientes com fatores de risco

associados, com medidas que se relacionam à promoção da saúde. Na atenção secundária, é feita a detecção da doença renal e o acompanhamento terapêutico farmacológico e nutricional, visando a correção ou o controle das causas associadas. As ações desenvolvidas nestes dois níveis são muito importantes, considerando que nos estágios iniciais, muitos pacientes podem manter-se assintomáticos (HARRISON, FAUCI, 2006; SBN, 2009).

No estágio mais avançado, comumente chamado doença renal em estágio final, os rins já não conseguem mais manter o equilíbrio hidroeletrólítico do organismo, sendo necessária uma das modalidades das terapias renais substitutivas – hemodiálise, diálise peritoneal ou transplante renal – para garantir a sobrevivência do paciente (HARRISON, FAUCI, 2006; SBN, 2009).

Na modalidade hemodiálise (HD), o sangue é filtrado através de sua passagem por uma máquina – um “rim artificial” – que o processa e o devolve ao paciente (ERMIDA, 2009). O sangue é conduzido até a máquina através do uso de cateter venoso central ou, mais apropriadamente, de uma fístula arteriovenosa (ERMIDA, 2009; FRUCTUOSO *et al.*, 2009).

Na modalidade diálise peritoneal (DP), a filtragem do sangue ocorre no abdome do paciente, através do peritônio. A solução de diálise é infundida no abdome do paciente através de um cateter abdominal e permanece no abdome do paciente por 6 a 8 horas, sendo depois retirada para nova infusão (ERMIDA, 2009).

Na modalidade transplante (TX), o paciente recebe de um doador – vivo ou cadáver – um novo rim, inserido em seu organismo por meio de cirurgia. Ocorre restauração completa da função renal. O paciente transplantado deve permanecer em tratamento contínuo com imunossupressores, a fim de evitar a rejeição do enxerto (ERMIDA, 2009).

A atenção terciária disponibiliza as TRS – hemodiálise, diálise peritoneal ou transplante – e também os medicamentos de alto custo necessários ao controle das complicações associadas à progressão da DRC.

Como o cuidado dos pacientes com doença renal deve ser contínuo ao longo do tempo, frequentemente, eles são acompanhados nos três níveis de atenção, de modo que as linhas de cuidado oferecidas por estes últimos devem estar integradas (BRASIL, 2007; HARRISON; FAUCI, 2006; MENDES, 2010; WEISBORD *et al.*, 2007).

A incidência e a prevalência da DRC têm aumentado progressivamente no mundo inteiro, constituindo um problema de saúde pública importante. Um estudo desenvolvido na América Latina, em 2008, estimou um crescimento anual da doença renal em estágio final de 6,8% nos cinco anos anteriores ao estudo. Além disso, a taxa de incidência passou de 33,3 pacientes/milhão de habitantes em 1993 para 167,8 pacientes/milhão de habitantes em 2005 (CUSUMANO; BEDAT, 2008). Os autores relacionaram o aumento da prevalência e da incidência da doença renal em estágio final nos países latino-americanos:

- ao aumento da expectativa de vida da população;
- ao crescimento do número de pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2;
- à mudança de estilo de vida das pessoas proporcionada pela migração do campo para as grandes cidades, levando ao sedentarismo e ao sobrepeso.

No Brasil, examinando dados da Base Nacional em TRS, que inclui dados dos subsistemas APAC – Autorização de Procedimentos de Alta complexidade e SIA – Sistema de Informação Ambulatorial, Cherchiglia e colaboradores (2010a) observaram uma prevalência de 354 pacientes/milhão de habitantes em TRS no ano 2000. Além disso, estimaram um aumento de 5,5% na prevalência de pacientes em TRS, considerando o período de 2000 a 2004.

Por outro lado, examinando dados do subsistema APAC referentes ao período de 2000 a 2006, Moura e colaboradores (2009) estimaram uma incidência de doença renal em estágio final de 119,8 pacientes/milhão de habitantes/ano. Dados do Censo de Diálise de 2008, realizado pela Sociedade Brasileira de Nefrologia, estimaram uma incidência em tratamento *dialítico* – hemodiálise ou diálise peritoneal – de 141 pacientes/milhão de habitantes/ano (SESSO *et al.*, 2008).

Dado o caráter irreversível da doença, a evolução dos pacientes é desfavorável e o custo de tratamento, elevado (CHERCHIGLIA *et al.*, 2010b; HAMER; EL NAHAS, 2006).

2.2 ANEMIA NA INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA

Dentre as complicações que podem advir da DRC, a anemia é uma das mais importantes e bem conhecidas. Consiste na diminuição do número de hemácias no sangue, identificada, laboratorialmente, pelo decréscimo da hemoglobina e do hematócrito. Decorre da diminuição da sobrevivência das hemácias nos pacientes com DRC e, também, da perda progressiva da capacidade de síntese, pelos rins, do hormônio eritropoetina, que estimula a produção dos eritrócitos pela medula óssea. Do ponto de vista laboratorial, trata-se de uma anemia normocítica normocrômica (BASTOS, 2006; DUH *et al.*, 2008; WEISBORD *et al.*, 2007).

A anemia pode ocorrer em qualquer estágio da DRC, tornando-se mais prevalente e severa à medida que a doença progride para os estágios mais avançados. Um estudo em pacientes adultos nos Estados Unidos encontrou uma prevalência global da anemia na DRC de aproximadamente 47%, variando de 26,7%, em pacientes com DRC em estágio 1 a 75,5%, em pacientes com DRC em estágio 5 em tratamento pré-dialítico (MCCLELLAN *et al.*, 2004). Segundo outro estudo, cerca de 40% dos pacientes, antes mesmo da progressão para doença renal em estágio final, possuem hemoglobina menor que 11,0 g/dL. Os autores também afirmam que anemia é uma comorbidade praticamente universal nos pacientes com doença renal em estágio final (COLLINS *et al.*, 2005).

Cabe ressaltar que os pacientes com DRC estágio 5 submetidos à hemodiálise, têm uma perda sanguínea adicional, decorrente do processamento do sangue pela máquina de hemodiálise. Isto faz com que a anemia nestes pacientes seja mais severa (LOCATELLI *et al.*, 2004; RICHARDSON *et al.*, 2007).

Segundo Dowling (2007), os maiores declínios de hematócrito ocorrem nos primeiros estágios da DRC (em pacientes com creatinina sérica até 5mg/dL). Reduções menores ocorrem nos estágios moderados (pacientes com creatinina sérica entre 5 e 10mg/dL) e avançado (pacientes com creatinina sérica acima de 10mg/dL). Portanto, é necessária detecção precoce da anemia em pacientes com DRC.

Sem tratamento, a anemia pode causar fadiga, perda da capacidade cognitiva e física – resultando em perda da capacidade para desempenhar funções de maneira independente – e predispor a quedas e a fraturas (DUH *et al.*, 2008). A anemia também pode levar ao aumento

da sobrecarga cardíaca, levando à hipertrofia ventricular esquerda e à miocardiopatia (BASTOS, 2006; MCCLELLAN *et al.*, 2004).

Assim, a anemia em pacientes com DRC está associada a aumento da morbidade e da mortalidade, à progressão mais rápida para doença renal em estágio final e à piora da qualidade de vida (BASTOS, 2006; CANZIANI *et al.*, 2006; COLLINS *et al.*, 2005; ERSHLER *et al.*, 2005, THORP *et al.*, 2009; WEISBORD *et al.*, 2007).

O tratamento da anemia é uma das recomendações da Sociedade Brasileira de Nefrologia e do Dialysis Outcomes Quality Initiative of the US National Kidney Foundation (NKF-K/DOQI) para o manejo terapêutico ótimo da DRC (BASTOS, 2006). Outras recomendações importantes relacionadas à assistência farmacêutica são: controle ótimo da pressão arterial; bloqueio do sistema renina-angiotensina; controle glicêmico nos diabéticos; correção de alterações de cálcio e de fósforo; identificação e correção das comorbidades cardiovasculares e preparo para a terapia renal substitutiva (BASTOS, 2006).

Vale ressaltar que, conforme estudo desenvolvido por Dowling (2007), a anemia em pacientes na fase pré-dialítica permanece subdiagnosticada e subtratada, não obstante as consequências potencialmente sérias e onerosas. Outro estudo acrescenta que o rastreamento, a detecção e o tratamento da anemia em pacientes com DRC são, em geral, inadequados por várias razões. Os pacientes são complexos e, frequentemente, apresentam várias comorbidades – hipertensão arterial sistêmica, diabetes *mellitus* e complicações da própria DRC, como o hiperparatireoidismo secundário. Além disso, obrigações temporais dos médicos, coordenação ineficiente da equipe cuidadora, oferta inconsistente de cuidado ao paciente, e déficits de conhecimento por parte da equipe de saúde se mantêm como barreiras importantes ao manejo adequado da anemia nestes pacientes (GILMARTIN, 2007).

No Brasil, poucos estudos analisaram a adequação do tratamento da anemia em pacientes com DRC. Um estudo recente avaliou a variabilidade dos níveis de hemoglobina em pacientes de sete centros de diálise do estado de São Paulo, Brasil. Os pacientes eram maiores de 18 anos, estavam realizando hemodiálise há pelo menos seis meses anteriores ao estudo e eram tratados com eritropoetina para correção da anemia há pelo menos três meses anteriores ao estudo, tendo sido acompanhados por 36 meses. A média mensal de pacientes dentro da faixa-alvo de hemoglobina (10,5 g/dL a 12,5 g/dL, no estudo) foi de apenas 50%, não obstante a

oferta gratuita de eritropoetina no SUS. Os autores concluíram que a manutenção da hemoglobina dos pacientes dentro da faixa-alvo é difícil, especialmente por períodos longos e a maior variabilidade ocorre para valores mais elevados de hemoglobina. Entretanto, não foram analisados, neste estudo, fatores que contribuíssem para explicar variabilidade dos níveis de hemoglobina (AMMIRATI *et al.*, 2010).

2.2.1 TRATAMENTO DA ANEMIA: ESTADO DA ARTE

Até cerca de vinte anos atrás, o tratamento padrão para a anemia em pacientes com DRC era a transfusão sanguínea, apesar todos os riscos associados – transmissão potencial de doenças infecciosas e/ou risco de sensibilização do paciente, prejudicando o êxito de um possível transplante, como exemplificam Collins *et al.* (2005), Duh *et al.* (2008), Locatelli *et al.* (2004) e Maddux *et al.* (2007).

Nos anos de 1990, aprimoramentos da biotecnologia levaram à introdução da eritropoetina humana recombinante no cenário terapêutico da anemia. Tal fato trouxe um notável progresso à prática clínica, diminuindo a necessidade de transfusões sanguíneas e contribuindo para uma melhor qualidade de vida dos pacientes, através da melhora das funções endócrina, cardíaca, neurológica, imunológica, cognitiva e sexual (BASTOS, 2006; CANZIANI *et al.*, 2006; ERSHLER *et al.*, 2005; THORP *et al.*, 2009; WEISBORD *et al.*, 2007).

Desde então, a eritropoetina tem sido amplamente aceita como uma forma de tratamento efetiva e bem tolerada, com benefícios clínicos bem documentados na literatura científica, e *guidelines* têm sido desenvolvidos para orientar seu uso. Contribuições importantes foram dadas pelo European Renal Association's Best Practice Guidelines (EBPG), publicado pela primeira vez em 1999, e pelo já citado NKF-K/DOQI, publicado pela primeira vez em 1997 (COYNE, 2009; DUH *et al.*, 2008; LOCATELLI *et al.*, 2004; LOCATELLI *et al.*, 2009).

No Brasil, a eritropoetina está disponível no Sistema Único de Saúde, como medicamento de alto custo, desde 1993. Entretanto, naquela época, o fluxo de fornecimento dos medicamentos de alto custo era fragmentado e errático. O programa de dispensação destes medicamentos foi se consolidando ao longo dos anos e, finalmente em 2001, foram publicados os Protocolos e Diretrizes Terapêuticas para tratamento da Anemia na Insuficiência Renal Crônica (BRASIL, 2001; BRASIL, 2010b). Recentemente, o Ministério da Saúde revisou e atualizou os

protocolos, divulgando a nova versão, através da Portaria SAS/MS n. 226 (BRASIL, 2010a), em maio de 2010.

Atualmente, a eritropoetina humana recombinante – ou alfaepoetina, segundo a Denominação Comum Brasileira – a epoetina beta e o análogo mais recente, darbepoetina, constituem o grupo farmacológico definido como agentes estimulantes da eritropoiese (*ESAs – erythropoiesis-stimulating agents*). Estes fármacos se tornaram, enfim, o tratamento padrão para a anemia na doença renal crônica no cenário mundial. Há predomínio da utilização da eritropoetina – protótipo do grupo – com menor custo para os serviços de saúde, na maioria dos países (DUH *et al.*, 2008; LOCATELLI *et al.*, 2004; SCHILLER *et al.*, 2009).

O objetivo do tratamento, segundo o protocolo brasileiro atual, é manter a hemoglobina do paciente entre 10 e 12 g/dL, sendo recomendado o nível-alvo 11g/dL (BRASIL, 2001; BRASIL, 2010a). Estes alvos terapêuticos também são preconizados pelo EBPG e pelo NKF-K/DOQI (COYNE, 2009; LOCATELLI *et al.*, 2009). O tratamento tende a ser contínuo, visando a manutenção dos níveis-alvo de hemoglobina. É recomendada interrupção temporária quando a hemoglobina atinge níveis superiores a 13g/dL, reiniciando o tratamento quando a hemoglobina está abaixo do alvo terapêutico (BRASIL, 2010a). Níveis de hemoglobina acima de 12 g/dL, em geral, não são recomendados, em virtude do risco de propiciar a ocorrência de eventos cardiovasculares e aumentar o risco de morte nos pacientes em tratamento dialítico (BRASIL, 2010a; COYNE, 2009; LOCATELLI *et al.*, 2009).

Complementarmente, deve haver o monitoramento dos estoques de ferro no organismo, para verificar a necessidade de administração de ferro oral ou intravenoso. A reposição de ferro visa manter a ferritina sérica e a transferrina em níveis adequados para que haja otimização do tratamento com eritropoetina. O nível preconizado para a ferritina sérica é acima de 100 ng/mL, para pacientes em tratamento conservador, ou acima de 200 ng/dL, para pacientes em hemodiálise. O índice de saturação da transferrina deve ser superior a 20% (BRASIL, 2010a; CANZIANI *et al.*, 2006; GILMARTIN, 2007; LOCATELLI *et al.*, 2004). A reposição de ferro é particularmente importante para pacientes em hemodiálise, devido à perda de sangue no sistema extracorpóreo (LOCATELLI *et al.*, 2004). A deficiência absoluta ou funcional de ferro pode dar origem a uma anemia microcítica hipocrômica (BASTOS, 2006).

Além da deficiência de ferro e das perdas sanguíneas decorrentes da hemodiálise, outros fatores também podem agravar o quadro de anemia (BASTOS, 2006), tais como: diminuição do tempo de vida das hemácias e hemólise; inibição da eritropoiese por “toxinas” urêmicas, decorrentes do estresse oxidativo induzido pela progressão da doença renal; fibrose da medula óssea e osteíte cística decorrentes do hiperparatireoidismo secundário à DRC; perdas sanguíneas ocultas através do trato gastrointestinal ou urinário; deficiências nutricionais, tais como deficiência de vitamina B12 e folato; toxicidade óssea por alumínio e a concomitância de neoplasia e hipotireoidismo.

Espera-se que o tratamento efetivo da anemia melhore a qualidade de vida dos pacientes; diminua o número de hospitalizações; diminua a necessidade de transfusões sanguíneas; previna ou melhore a hipertrofia ventricular esquerda e diminua a morbimortalidade (BRASIL, 2010a; COYNE, 2009; GILMARTIN, 2007; LOCATELLI *et al.*, 2004).

2.2.2 ASPECTOS FARMACOECONÔMICOS DO TRATAMENTO DA ANEMIA EM PORTADORES DE DRC

Observando a importância do manejo da anemia para os pacientes com DRC, especialmente aqueles em TRS, e o custo envolvido nestas ações para o paciente, para a sociedade e para os serviços de saúde, cabe fazer aqui algumas considerações farmacoeconômicas, orientadas para a política de atenção ao portador da DRC.

A farmacoeconomia é o “conjunto de atividades dedicadas, em geral, à análise econômica no campo da Assistência Farmacêutica, como a gestão de serviços farmacêuticos, a avaliação da prática profissional e a avaliação econômica de medicamento e, de um modo específico, à descrição e à análise de custos e das conseqüências da farmacoterapia para o paciente, para o sistema de saúde e para a sociedade” (BRASIL, 2007). Seu objetivo é fornecer subsídios para a tomada de decisões no âmbito da política de assistência farmacêutica, que permitam a utilização racional dos recursos, especialmente quando estes são limitados (REEDER, 2007).

No Brasil, aproximadamente 141 pacientes por milhão da população (pmp) iniciam tratamento dialítico a cada ano (SESSO *et al.*, 2008). O Sistema Único de Saúde é o principal financiador das TRS, cobrindo cerca de 95% do tratamento dos pacientes em diálise e 99% dos transplantes renais. O custo desses pacientes para o SUS atingiu US\$ 400 mil no ano de

2004, sendo US\$ 300 mil utilizados para a cobertura das sessões dialíticas e US\$ 100 mil para a realização de transplantes renais (OLIVEIRA, *et al.*, 2005).

Um estudo analisou o impacto econômico da anemia em várias doenças crônicas – câncer, DRC, insuficiência cardíaca congestiva, artrite reumatóide, doença pulmonar obstrutiva crônica e doença inflamatória intestinal – em pacientes adultos nos Estados Unidos. Pacientes com DRC apresentaram a mais alta prevalência de anemia (26,1%). Além disso, tiveram os maiores custos diretos (relacionados à prestação de serviços de saúde), seguidos pelos pacientes com insuficiência cardíaca congestiva e pelos pacientes com câncer. A diferença de custos diretos entre pacientes anêmicos e não-anêmicos, no caso da DRC, foi a segunda maior, sendo superada apenas pela diferença obtida entre os pacientes anêmicos e não-anêmicos com insuficiência cardíaca congestiva. Em ambos os casos, pacientes anêmicos tiveram maior custo de tratamento em relação aos não-anêmicos (ERSHLER *et al.*, 2005).

Outro estudo analisou o efeito da anemia na mortalidade, na frequência de hospitalizações cardiovasculares e na doença renal em estágio final em pacientes adultos com DRC. O estudo concluiu que a anemia é um preditor de aumento de mortalidade, aumento de hospitalizações cardiovasculares e progressão mais rápida para doença renal em estágio final, mesmo quando a progressão da DRC para os estágios finais é controlada através de monitoramento periódico do Ritmo de Filtração Glomerular estimado (THORP *et al.*, 2009).

Os estudos supracitados e outros pesquisados na literatura demonstram que a carga econômica da anemia na evolução da DRC é substancial, já que tem sido relacionada a uma maior utilização dos serviços de saúde e a um maior custo, na perspectiva dos prestadores de serviços de saúde (COYNE, 2009; DUH *et al.*, 2008; ERSHLER *et al.*, 2005; GLENNGARD *et al.*, 2008; SCHILLER *et al.*, 2009; THORP *et al.*, 2009; WEISBORD *et al.*, 2007).

Considerando este cenário, o êxito dos agentes estimulantes da eritropoiese no manejo da anemia na DRC fez com que eles ganhassem alta visibilidade nas literaturas clínica e econômica. Eles estão entre os medicamentos mais onerosos no orçamento das farmácias de instituições de cuidado à saúde, em todo o mundo (GILMARTIN, 2007). Atualmente, movimentam um mercado de US\$ 10 bilhões em todo o mundo. Além disso, o uso desses fármacos para a anemia relacionada à diálise constitui, agora, a maior fonte de gasto com medicamentos do Medicare nos Estados Unidos (DUH *et al.*, 2008).

No Brasil, em 2007, eritropoetina, juntamente com imiglucerase, imunoglobulina humana e alfainterferona 2b, responderam por 28% dos gastos do Ministério da Saúde com medicamentos de alto custo – anteriormente chamados excepcionais (VIEIRA, 2009). Análise do perfil geral dos usuários de medicamentos de alto custo, feita por Acurcio e colaboradores (2009), analisando dados das APACs referentes ao período de 2000 a 2004, no Brasil, permitiu verificar que a eritropoetina foi um dos quatro medicamentos mais utilizados. Foi utilizada por 18,4% dos homens e 8,32% das mulheres da população estudada.

Há evidências de que pacientes anêmicos tratados com eritropoetina incorrem em maiores gastos com procedimentos ambulatoriais, exames e medicamentos, comparados a pacientes não tratados. Entretanto, estes custos seriam compensados com menor gasto com internações dos pacientes tratados com eritropoetina (MADDUX *et al.*, 2007).

2.3 POLÍTICAS PÚBLICAS VOLTADAS PARA O MANEJO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA NO BRASIL E DE SUAS COMPLICAÇÕES

A portaria GM/MS n.1168, de 15/06/2004 instituiu a Política Nacional de Atenção ao Portador de Doença Renal, definindo as diretrizes nas três esferas de gestão da saúde – federal, estadual e municipal – a serem observadas na atenção ao paciente com DRC e na estruturação dos serviços de saúde, considerando os três níveis de atenção. Nos termos desta portaria, as ações da atenção básica, da média e da alta complexidade devem estar integradas, para que a linha de cuidado ao paciente seja contínua (BRASIL, 2004).

Segundo esta portaria, as ações da atenção básica devem ser voltadas para a promoção da saúde e a prevenção de danos. Assim, deve ser realizado o controle do diabetes e da hipertensão, principais causas de DRC no Brasil, e de danos renais que sejam compatíveis com cuidados neste nível. Os cuidados devem ser realizados nas unidades básicas de saúde e/ou através das equipes de saúde da família (BRASIL, 2004).

A média complexidade é responsável por realizar atenção diagnóstica e terapêutica no SUS, através dos mecanismos de referência e contrarreferência, aos pacientes portadores de hipertensão, diabetes e doenças renais, em conformidade com os princípios da universalidade, equidade, regionalização, hierarquização e integralidade da atenção à saúde (BRASIL, 2004).

A alta complexidade é responsável pela disponibilização das terapias renais substitutivas, segundo os princípios doutrinários e organizativos do SUS supracitados (BRASIL, 2004).

Embora defina papéis a serem cumpridos pelos três níveis de gestão, em função do nível de atenção em saúde, a portaria deixa lacunas acerca das formas de financiamento e pactuação entre os gestores para implementação das ações. Vale ressaltar que, segundo Mendes (2010), ainda nos deparamos com a fragmentação das redes de atenção à saúde no Brasil e com a precariedade dos fluxos de referência e contrarreferência. Neste cenário, a continuidade do cuidado ao paciente fica seriamente comprometida, constituindo uma barreira para o desenvolvimento da atenção integral através de redes de atenção à saúde que sejam, de fato, integradas.

Embora a Política de Atenção ao Doente Renal tenha sido criada em 2004, o início da estruturação da política regulatória voltada para o atendimento aos portadores de doenças renais data de 1996. Neste ano, foi criado o Sistema de Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade/Custo (APAC), que tem por objetivo registrar a produção, a cobrança e o pagamento de procedimentos de alta complexidade/custo no âmbito do SUS. Entre estes procedimentos se encontram as terapias renais substitutivas, a quimioterapia e a radioterapia e os medicamentos de alto custo, necessários ao tratamento das complicações associadas à progressão da doença renal crônica (BRASIL, 2010b; MOURA *et al.*, 2009).

Desde 1982, o Ministério da Saúde passou a autorizar a aquisição centralizada de medicamentos que não constavam na relação de medicamentos essenciais, dependendo da gravidade ou da natureza da doença. Tais medicamentos foram denominados medicamentos excepcionais nesta época (BRASIL, 2010b).

Em 1995, houve revisão da padronização dos medicamentos fornecidos e dos critérios para fornecimento. Esta revisão continuou sendo elaborada ao longo dos anos e, em 1999, começaram a ser instituídos os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas para várias doenças relacionadas aos “medicamentos excepcionais”. Estes protocolos definiam critérios para fornecimento e exclusão de pacientes, mediante evidências da literatura científica. (BRASIL, 2010b). Dessa forma, ao final de 2001, havia 41 medicamentos excepcionais, totalizando 83 apresentações farmacêuticas, cujo fornecimento era regido pelos protocolos supracitados (BRASIL, 2010b).

Em 2002, houve ampliação do elenco destes medicamentos e foi estruturado, nos termos da portaria GM/MS n. 1318, de 23/07/2002, o Programa de Medicamentos Excepcionais, para melhor regulação e organização da assistência (BRASIL, 2010b). Houve avanços em termos da revisão da relação de medicamentos e da normatização do fornecimento dos medicamentos através da observância dos critérios definidos nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Entretanto, a portaria não definiu claramente o conceito de “medicamentos excepcionais” nem as formas de execução e financiamento destes medicamentos. Também não definiu as responsabilidades de cada gestor do SUS, apenas instituindo a lógica de cofinanciamento dos medicamentos entre estados e municípios.

A portaria n. 2577, de 27/10/2006, alterou o nome do grupo destes medicamentos para Componente de Dispensação em Caráter Excepcional. O elenco dos medicamentos foi revisado e houve nova ampliação, totalizando 107 medicamentos disponíveis em 232 apresentações farmacêuticas, visando o tratamento de 285 enfermidades (BRASIL, 2010b). Nos termos desta portaria, este grupo de medicamentos se destina ao tratamento de doenças que se enquadrem nos seguintes critérios:

- Doença rara ou de baixa prevalência, para a qual haja indicação de medicamento de alto valor unitário ou que, em caso de tratamento prolongado, configure um tratamento de custo elevado;
- Doença prevalente, com indicação de medicamento de alto valor unitário ou que, em caso de tratamento prolongado, configure um tratamento de custo elevado, desde que:
 - haja tratamento previsto para o agravo na atenção primária e ao qual o paciente apresentou necessariamente intolerância, refratariedade ou evolução para quadro clínico de maior gravidade ou
 - o diagnóstico ou estabelecimento de conduta terapêutica para o agravo estejam inseridos na atenção especializada.

Mais recentemente, a portaria n. 2981, de 26/11/2009, alterou o nome do Componente de Dispensação em Caráter Excepcional para Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF). Através desta portaria houve regulamentação do CEAF como parte da Política Nacional de Assistência Farmacêutica, integrante do Bloco de Financiamento da Assistência Farmacêutica, no âmbito do Sistema Único de Saúde. A construção do Componente Especializado ocorreu de forma articulada com a revisão da Relação Nacional de

Medicamentos Essenciais (RENAME) e a revisão do Componente Básico de Assistência Farmacêutica, que abrange medicamentos e insumos para a assistência farmacêutica no âmbito da atenção básica em saúde. Este trabalho resultou na qualificação o elenco de medicamentos dos dois componentes, eliminando sobreposições e incorporando novos medicamentos necessários, buscando garantir a integralidade do tratamento medicamentoso em nível ambulatorial, através de linhas de cuidado, definidas nos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas para as doenças inseridas no CEAF (BRASIL, 2009; BRASIL, 2010b).

Além disso, foram definidas claramente as formas de organização e de financiamento dos medicamentos que integram este componente, considerando as responsabilidades de cada gestor, e os critérios de elegibilidade e de exclusão para fornecimento dos mesmos aos pacientes (BRASIL, 2009; BRASIL, 2010b). Isto foi um marco importante, pois até então, havia grande diversidade de gerenciamento do CEAF entre os estados, motivada pela ausência de normatização clara, provocando divergências no acesso aos medicamentos para cada ente federado (BRASIL, 2010b).

Especificamente em relação à Anemia em Portadores de Insuficiência Renal Crônica, o Ministério da Saúde instituiu o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas em 2001, através da Portaria SAS/MS 437, de 8 de outubro. Em 2010, a atualização deste protocolo foi publicada através da Portaria SAS/MS n. 226, de 10 de maio. No protocolo estão documentados os alvos terapêuticos e os critérios para prescrição e dispensação de eritropoetina e de ferro intravenoso (BRASIL, 2001; BRASIL, 2010a; BRASIL, 2010b).

Assim, a eritropoetina é disponibilizada gratuitamente aos pacientes elegíveis, no Sistema Único de Saúde, considerando o protocolo. Sendo um medicamento do CEAF, nos termos da portaria 2981/2009, é financiada pelo Ministério da Saúde, com co-financiamento pelas Secretarias Estaduais de Saúde. Estas últimas, também são responsáveis pela aquisição, distribuição e dispensação da eritropoetina ao usuário final (BRASIL, 2009; BRASIL, 2010b).

Segundo Acurcio e colaboradores (2009), o repasse dos recursos financeiros disponibilizados pelo Ministério da Saúde para o financiamento dos medicamentos do CEAF se dá mensalmente aos estados e ao Distrito Federal. Este repasse é calculado segundo a média trimestral da informação gerada pelas APACs. Assim, existe um cofinanciamento por parte do

Estado, baseado na diferença do valor do medicamento na tabela de procedimentos da União e o valor efetivamente pago pelo estado na aquisição do medicamento. Particularmente em relação à eritropoetina, o Ministério da Saúde realiza aquisição centralizada e distribuição direta das apresentações de 2000 UI e 4000UI, participando com 100% do financiamento destes itens. Entretanto, o estado pode optar por disponibilizar outras apresentações de eritropoetina, além das supracitadas (BRASIL, 2010b; VASCONCELOS, 2009), responsabilizando-se pela aquisição das apresentações pretendidas em cofinanciamento com a União.

No contexto do SUS, os dados obtidos através do subsistema APAC, embora primariamente tenham finalidade administrativa, constituem uma importante ferramenta para estudos de avaliação dos procedimentos de alta complexidade/custo prestados pelo sistema público de saúde (ACURCIO *et al.*, 2009; CHERCHIGLIA *et al.*, 2010 a; CHERCHIGLIA *et al.*, 2010 b; MOURA *et al.*, 2009). Estes estudos, por sua vez podem fornecer informações importantes para orientar as políticas de saúde no Brasil e, no contexto deste trabalho, a política de assistência ao doente renal, de um modo geral e, mais especificamente, a política de assistência farmacêutica ao portador de DRC.

3 OBJETIVO

Analisar a utilização de eritropoetina humana recombinante por pacientes do Sistema Único de Saúde, incidentes em hemodiálise nos anos de 2002 e 2003, no Brasil.

3.1 – OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- I. Descrever o perfil demográfico e epidemiológico dos pacientes incidentes em hemodiálise nos anos de 2002 a 2003, no Brasil, que utilizaram Eritropoetina Humana Recombinante;
- II. Comparar estes pacientes com aqueles incidentes em Hemodiálise no mesmo período, no Brasil, que não utilizaram eritropoetina, no que diz respeito a: características sociodemográficas e clínicas, considerando o período 2002-2003, e proporção de óbitos no período de estudo.
- III. Identificar fatores associados ao uso de eritropoetina, considerando variáveis clínicas, sócio-demográficas e relacionadas à unidade de diálise.

O estudo se insere na linha de pesquisa do programa de Pós-Graduação em Saúde Pública intitulada “Política de Saúde, Economia e Gestão de Sistemas e Serviços de Saúde”, pois busca analisar o acesso ao medicamento e oferecer subsídios para elaboração de uma política de saúde, mais propriamente uma política de medicamentos voltada para as terapias renais.

4 MÉTODOS

Este estudo é parte do Projeto TRS, que abrange dois subprojetos: “Avaliação econômico-epidemiológica das Terapias Renais Substitutivas no Brasil”, apoiado pelo Ministério da Saúde, e “Equidade no acesso e utilização de procedimentos de alta complexidade/custo no SUS-Brasil: avaliação dos transplantes renais” (CHERCHIGLIA *et al.*, 2007), apoiado pelo CNPq.

4.1 TIPO DE ESTUDO

O estudo desenvolvido é um estudo transversal prospectivo não-concorrente.

4.1.1 FONTE DE DADOS

Foram utilizados dados da Base Nacional em TRS 2000-2004, desenvolvida para o projeto “Avaliação econômico-epidemiológica das Terapias Renais Substitutivas no Brasil” (CHERCHIGLIA *et al.*, 2007).

Essa base foi construída utilizando-se dados do subsistema APAC/SIA, do SIM (Sistema de Informação em Mortalidade) e do SIH (Sistema de Informação Hospitalar), referentes ao período de 2000 a 2004, disponibilizados pelo DATASUS em abril de 2005, conforme termo de compromisso firmado entre o Ministério da Saúde e o Grupo de Pesquisa em Economia da Saúde da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). O método utilizado para a construção da base foi o *linkage* probabilístico-determinístico, que permitiu que registros para um mesmo paciente nos vários arquivos analisados pudessem ser unificados em um único registro, habilitando o seguimento da coorte.

O objetivo desta base foi de traçar a trajetória do cuidado prestado aos pacientes em TRS no SUS, através da análise de indicadores econômicos e epidemiológicos, extraídos da base (CHERCHIGLIA *et al.*, 2007).

Esquemáticamente, as etapas da construção da base são mostradas na figura abaixo:

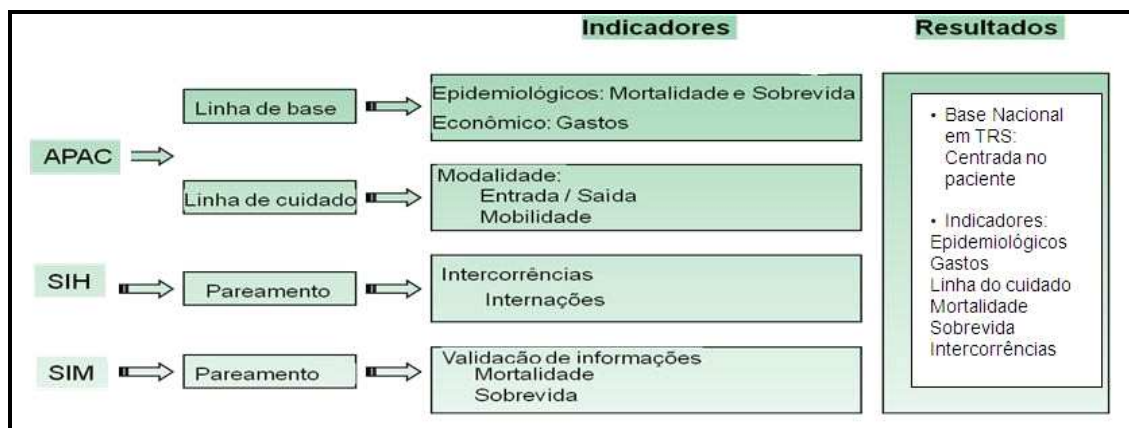


FIGURA 1 – Construção da Base Nacional em TRS (CHERCHIGLIA *et al.*, 2007)

4.1.2 POPULAÇÃO DE ESTUDO

A coorte incidente da Base Nacional em TRS 2000-2004 era composta por 90356 pacientes. Foram considerados elegíveis, para o estudo, pacientes incidentes na modalidade hemodiálise nos anos 2002 e 2003, com idade igual ou maior que 18 anos.

Deste modo, foram excluídos pacientes incidentes nos anos 2000 (17114 pacientes), 2001 (17362 pacientes) e 2004 (18530 pacientes), restando 37350 pacientes, os quais eram incidentes em 2002 e 2003. Os pacientes incidentes no ano de 2004 foram excluídos em virtude de o evento de interesse – uso de eritropoetina – ter apresentado resultados muito diferentes naquele ano em relação aos resultados dos anos anteriores, em análise estatística preliminar, podendo ter havido sub-registro de informação. Apesar de o método empregado para a construção da Base Nacional em TRS buscar individualizar os pacientes, o elevado número de registros para um mesmo indivíduo dificulta o processo e pode aumentar a probabilidade de perda de informações, em detrimento do uso do relacionamento determinístico-probabilístico. Isto porque dados declarados, tais como datas de referência para início de eventos de interesse, como início de tratamento, sofrem variações conforme o arquivo analisado, gerando informações inconsistentes ou inválidas, como foi demonstrado por Szuster e colaboradores (2009).

Em seguida, foram excluídos os pacientes menores de 18 anos – 1301 pacientes – restando 36049. Destes, excluíram-se 3590 pacientes com modalidade inicial diálise peritoneal,

restando 32459 pacientes. Por fim, foram excluídos os pacientes com registro em APAC de procedimento específico para tratamento de HIV (323 pacientes). Estes últimos foram excluídos por estarem sujeitos a complicações específicas do HIV, podendo introduzir viés ao nosso estudo. A anemia desenvolvida por estes pacientes, demandando uso de eritropoetina, poderia ser secundária ao uso de antirretrovirais, não necessariamente constituindo complicação de DRC (LAGO; FONRODONA, 2005). Desta forma, a coorte final foi composta de 32136 pacientes.

As seguintes variáveis foram selecionadas para investigação:

1. *Variáveis demográficas*: sexo; idade; região de residência no primeiro registro de APAC; unidade federativa de residência no primeiro registro de APAC; IDH do município de residência no primeiro registro de APAC. O IDH (índice de desenvolvimento humano) é indicador composto que engloba três dimensões: renda, educação e esperança média de vida (PNUD, 2000). E foi categorizado como baixo (IDH entre 0 a 0,499), médio (IDH entre 0,500 e 0,799) e alto (IDH entre 0,800 e 1,0).
2. *Variáveis clínicas*: causa primária de DRC; uso de eritropoetina; suplementação de ferro III durante o período de observação; presença de fístula arteriovenosa ao iniciar hemodiálise; realização de transplante renal durante o período de observação; tempo de permanência; óbito; tempo de permanência até o óbito.
3. *Variáveis relacionadas à unidade de diálise*: natureza jurídica da unidade prestadora – pública ou privada.

4.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA

4.2.1 ANÁLISE DESCRITIVA

Análise estatística descritiva foi feita por meio de proporções, para variáveis categóricas, e por meio de medidas de tendência central e de dispersão, para variáveis contínuas.

4.2.2 ANÁLISE COMPARATIVA

Para a comparação de médias entre os dois grupos de pacientes, segundo o uso de eritropoetina, em relação às variáveis contínuas, foi utilizado o teste não-paramétrico de Mann-Whitney, assumindo-se variâncias desiguais. O teste qui-quadrado de Pearson foi utilizado para comparar proporções entre os grupos, em relação às variáveis categóricas. A decisão estatística foi tomada considerando-se o nível de significância de 0,05. O programa estatístico utilizado nesta análise foi o SPSS® 16.0.

4.2.3 FATORES ASSOCIADOS AO USO DE ERITROPOETINA

Para identificação dos fatores associados ao uso de eritropoetina, foi proposto um modelo múltiplo de regressão logística binária.

A variável dependente foi o uso de eritropoetina. As covariáveis propostas para compor o modelo múltiplo de regressão logística foram as mesmas utilizadas para descrever os pacientes. Procedeu-se análise univariada, procurando identificar as variáveis que poderiam compor o modelo múltiplo. Para tal, adotou-se como critério de seleção, nesta etapa da análise, o nível de significância de 20%. Para inclusão das variáveis no modelo múltiplo, foi utilizado o método *forward*. O melhor modelo múltiplo foi escolhido considerando o ajuste dos resíduos, através do teste de Hosmer-Lemeshow. Nesta etapa da análise, a decisão estatística foi tomada, adotando-se o nível de significância de 5%. O software estatístico utilizado na construção do modelo múltiplo foi o R 2.7.2.

4.3 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto “Avaliação econômico-epidemiológica das Terapias Renais Substitutivas no Brasil” foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da UFMG através do parecer ETIC 397-04 (Anexo A).

4.4 LIMITAÇÕES DO MÉTODO

Por se tratar de um estudo transversal, relações de causa não poderão ser inferidas. Os dados da Base Nacional em TRS são provenientes de bases administrativas, cujo propósito é o faturamento e não a pesquisa. Dessa forma, verifica-se, para muitas variáveis, a ocorrência de informações incompletas, inconsistentes e inexistentes. Por exemplo, pode ter havido sub-registro de informações importantes, incluindo o uso de medicamentos, e de dados clínicos dos pacientes, a exemplo do que foi registrado nos estudos de Acurcio e colaboradores (2009), nos estudos de Cherchiglia e colaboradores (2010 a,b) de Moura e colaboradores (2009), todos conduzidos a partir de dados administrativos. Além disso, notou-se ausência de dados adicionais importantes para avaliação da anemia: dados clínicos – como hemoglobina e hematócrito, ao longo do tempo de acompanhamento e comorbidades – e de dados sociodemográficos – raça, escolaridade e renda.

Há, ainda, a possibilidade de existência de dados incorretos causados por erros na alimentação das bases de dados e possíveis erro de pareamento durante o *linkage*, que podem motivar uma sub ou uma superestimação dos resultados, nas análises realizadas.

5 RESULTADOS

Para a coorte global estudada, houve proporções semelhantes de pacientes ingressando em hemodiálise nos anos de 2002 e 2003. A maioria dos pacientes era do sexo masculino, concentrava-se no grupo etário de 45 a 64 anos e residia na região Sudeste no início do tratamento. O estado de São Paulo concentrou o maior número absoluto de pacientes. As regiões Norte e Centro-Oeste tiveram as menores proporções de pacientes. Os estados do Acre, Amapá e Roraima foram os estados com menor número de pacientes, respectivamente, 91, 62 e 1. Por apresentarem, cada um deles, número de pacientes inferior a 100, foram agrupados como um subgrupo único, denominado *outros estados* (Tabela 1). A maioria dos pacientes residia em municípios com IDH médio ou alto.

A maioria dos pacientes iniciou hemodiálise utilizando cateter venoso central. Houve um elevado percentual de pacientes (49%) com causa primária de DRC indeterminada. Dentre as causas determinadas, hipertensão e outras doenças cardiovasculares tiveram a maior proporção, seguida do diabetes *mellitus*.

Dos 32136 pacientes analisados, 19298 (60%) fez uso de eritropoetina durante o tempo do estudo e 5617 pacientes (18%) fizeram suplementação de ferro III no período. Apenas 1 606 (5%) realizaram transplante renal durante o tempo de acompanhamento e 13602 (42%) tinham evoluído para o óbito ao fim do estudo. Tanto o tempo médio quanto o tempo mediano de acompanhamento foram de 16 meses.

5.1 PERFIL DEMOGRÁFICO E EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES QUE UTILIZARAM ERITROPOETINA

A maioria dos 19298 pacientes que utilizaram eritropoetina era do sexo masculino e se concentrava nos grupos etários inferiores a 65 anos. Com relação ao ano de entrada em hemodiálise, 9711 pacientes ingressaram em 2002 e 9587 pacientes, em 2003. A maior parte dos pacientes residia regiões Sudeste e Nordeste e em municípios IDH médio ou alto, a exemplo do observado na coorte global. O estado de São Paulo obteve o maior número absoluto de pacientes utilizando eritropoetina. O Centro-Oeste teve a menor proporção de pacientes. O estado do Mato Grosso foi o estado com menor número absoluto (Tabela 1).

Cerca de 13% dos pacientes iniciaram hemodiálise com fístula arteriovenosa, proporção acima da observada para a coorte global. A maioria dos pacientes teve a causa de DRC indeterminada. Dentre as causas determinadas, hipertensão e doenças cardiovasculares tiveram a maior proporção, seguida do diabetes *mellitus*. A suplementação de ferro III foi necessária para um quarto dos pacientes; cerca de 6% dos pacientes transplantaram e, ao fim do estudo, 26% dos pacientes haviam evoluído para óbito.

Os pacientes tiveram um tempo de acompanhamento médio e mediano de 20 meses, maior que aquele observado para a coorte global. A maioria se tratava em unidades de diálise do setor privado.

Nenhum paciente teve registro de APAC para uso de eritropoetina anterior ao primeiro registro de APAC para hemodiálise. A maioria dos pacientes iniciou o uso de eritropoetina mais de três meses após iniciar hemodiálise (Tabela 2).

5.2 ANÁLISE COMPARATIVA DOS PACIENTES SEGUNDO O USO DE ERITROPOETINA

Comparando-se os grupos de pacientes segundo o uso de eritropoetina, percebeu-se que as proporções entre os sexos foram semelhantes nos dois grupos. Os pacientes que utilizaram eritropoetina, porém, se mostraram mais jovens. Embora, para ambos os grupos, a maior concentração de pacientes estivesse no Sudeste, houve diferenças estatisticamente significativas entre as proporções regionais. A região Sul mostrou um percentual importante de pacientes no grupo que não utilizou eritropoetina. Em termos absolutos, o estado de São Paulo foi o estado onde residia a maior parte dos pacientes que utilizaram eritropoetina, seguido de Minas Gerais e Rio de Janeiro e Bahia (Tabela 1). Porém, em termos relativos, o estado do Amazonas deteve a maior proporção de pacientes utilizando eritropoetina, seguido de Distrito Federal, Goiás, Sergipe e São Paulo (Figura 3). O estado do Rio Grande do Sul apresentou o maior número absoluto de pacientes que não utilizaram o medicamento, seguido de São Paulo, Minas Gerais e Rio de Janeiro (Tabela 1). Em termos relativos, o estado do Mato Grosso apresentou o menor percentual de pacientes utilizando eritropoetina, seguido de Rio Grande do Sul, Tocantins, Piauí e Mato Grosso do Sul (Figura 4).

Embora a maioria dos pacientes, para os dois grupos residisse em municípios com IDH médio ou alto, o grupo de pacientes que utilizaram eritropoetina apresentou proporção maior de pacientes em municípios com IDH alto. A Tabela 1 mostra o perfil demográfico e epidemiológico dos pacientes analisados.

O grupo que utilizou eritropoetina teve maior percentual de pacientes que iniciaram hemodiálise com fístula. Com relação à causa primária de DRC, apresentou maior percentual de glomerulonefrites, mantendo proporções semelhantes às encontradas no grupo de pacientes que não utilizou o medicamento, para as outras causas. Também teve maior percentual de pacientes que fizeram suplementação de ferro III e de pacientes transplantados durante o período de acompanhamento. A proporção de óbitos no grupo que utilizou eritropoetina foi quase um terço daquela observada no grupo que não utilizou o medicamento. O tempo de acompanhamento até o óbito foi maior para o grupo que utilizou eritropoetina. Além disso, o tempo de acompanhamento durante o estudo no grupo de pacientes utilizando eritropoetina foi o dobro daquele observado no grupo de pacientes que não utilizaram o medicamento.

Em relação à natureza jurídica da unidade de diálise, as distribuições dos pacientes entre as categorias foram semelhantes, com ambos os grupos apresentando maior concentração em unidades de diálise privadas.

Tabela 1 – Características demográficas e clínicas dos pacientes do SUS incidentes em hemodiálise no Brasil nos anos 2002 e 2003, segundo o uso de eritropoetina

Variável	Uso de Eritropoetina				Total	
	SIM		NÃO			
	n	%	n	%	n	%
Total	19298	60	12838	40	32136	100
Sexo						
Masculino	7318	57	11168	58	18486	57
Feminino	5520	43	8130	42	13650	43
Ano de entrada em Hemodiálise*						
2002	9711	50	5966	47	15677	49
2003	9587	50	6842	53	16429	51
Idade à entrada em Hemodiálise (anos)*						
médio (desvio-padrão)	52 (16)		58 (16)		55 (16)	
mediana	53		59		56	
Grupo etário à entrada em Hemodiálise (anos)*						
18 a 44	6156	32	2738	21	8894	28
45 a 64	8702	45	5360	42	14062	43
igual ou superior a 65	4440	23	4740	37	9180	29
Região de residência no 1º registro*						
Sudeste	10175	53	5317	42	15477	49
Nordeste	4889	25	3276	25	8153	25
Centro-Oeste	1007	5	658	5	1665	5
Sul	2169	11	3110	24	5268	16
Norte	1068	6	528	4	1573	5
UF de residência no 1º registro*						
Alagoas	495	3	404	3	899	3
Amazonas	290	2	50	<1	340	1
Bahia	1090	6	622	5	1712	5
Ceará	628	3	468	4	1096	3
Distrito Federal	304	2	73	<1	377	1
Espírito Santo	438	2	176	1	614	2
Goiás	548	3	156	1	704	2
Maranhão	383	2	226	2	609	2
Minas Gerais	2092	11	1623	13	3715	12
Mato Grosso	49	<1	319	3	368	1
Mato Grosso do Sul	106	1	110	1	216	<1
Pará	415	2	152	1	567	2
Paraíba	538	3	382	3	920	3
Paraná	1180	6	599	5	1779	6
Pernambuco	955	5	608	5	1563	5
Piauí	223	1	231	2	454	1
Rio de Janeiro	1792	9	1621	13	3413	11
Rio Grande do Norte	384	2	267	2	651	2
Rio Grande do Sul	406	2	2060	16	2466	8
Rondônia	143	1	125	1	268	1
Santa Catarina	583	3	440	3	1023	3
São Paulo	5853	30	1882	15	7735	24
Sergipe	191	1	58	<1	249	1
Tocantins	102	<1	142	1	244	1
Outros (Acre+Amapá+Roraima)	110	<1	44	<1	154	<1

/continua

Tabela 1 – Características demográficas e clínicas dos pacientes do SUS incidentes em hemodiálise no Brasil nos anos 2002 e 2003, segundo o uso de eritropoetina (continuação)

Variável	Uso de Eritropoetina				Total	
	SIM		NÃO			
	n	%	n	%	n	%
Total	19298	60	12838	40	32136	100
IDH do município de residência no 1º registro*						
Baixo	6	<1	2	<1	8	<1
Médio	10170	53	7280	57	17450	54
Alto	9122	47	5551	43	14673	46
Presença de fístula arteriovenosa à entrada em Hemodiálise*						
Sim	2406	13	1123	9	3529	11
Causa da DRC no 1º registro*						
Diabetes mellitus/complicações renais	2976	16	1854	15	4830	15
Glomerulonefrites	1901	10	953	7	2854	9
Hipertensão e outras doenças cardiovasculares	4513	23	3001	23	7514	23
Indeterminada	8748	45	6061	47	14809	46
Outras doenças	1160	6	969	8	2129	7
Suplementação de ferro III no período*						
Sim	4876	25	741	6	5617	18
Realização de transplante renal no período*						
Sim	1263	6	343	3	1606	5
Óbito durante o período de observação*						
Sim	5088	26	8514	66	13602	42
Tempo de acompanhamento do estudo (Meses)						
Média (desvio-padrão)	20 (9)		10 (10)		16 (11)	
Mediana	20		5		16	
Tempo de acompanhamento até óbito (Meses)						
Média (desvio-padrão)	13 (8)		5 (5)		8 (8)	
Mediana	11		3		5	
Natureza jurídica da unidade de diálise						
Privada	12999	68	7746	61	20745	65
Pública	4519	23	2757	21	7276	23
Ignorada	1780	9	2335	18	4115	12

Fonte: Base Nacional em TRS

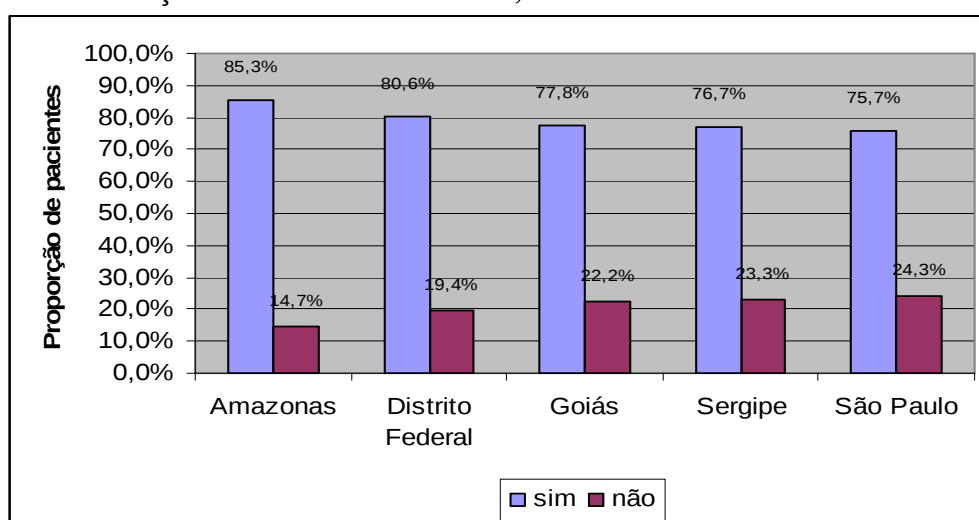
* $p < 0,001$

Conforme dados mostrados na tabela, através da análise comparativa entre o grupo que utilizou eritropoetina e o grupo que não utilizou o medicamento, foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em para todas as variáveis, com exceção de sexo e natureza jurídica da unidade de diálise.

Tabela 2 – Distribuição dos pacientes que utilizaram eritropoetina segundo a diferença entre as datas de início do uso de eritropoetina e de início da hemodiálise. Brasil, 2002-2003.

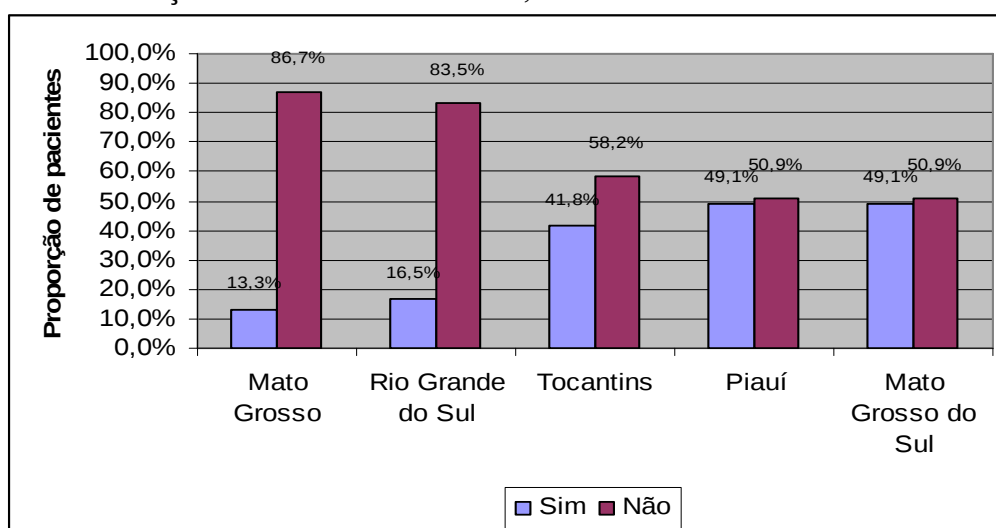
Diferença entre a data de início do uso de eritropoetina e a data de início de hemodiálise	Pacientes	
	n	%
0 dias	2751	14,3
30 dias após iniciar hemodiálise	1536	8,0
31 a 60 dias após iniciar hemodiálise	2491	12,9
61 a 90 dias após iniciar hemodiálise	2956	15,3
mais de 90 dias após iniciar hemodiálise	9564	49,5
TOTAL	19298	100

Figura 2 – Distribuição dos pacientes, segundo o uso de eritropoetina nos estados com maior percentual de utilização do medicamento. Brasil, 2002-2003.



Fonte: Base Nacional em TRS

Figura 3 – Distribuição dos pacientes, segundo o uso de eritropoetina nos estados com menor percentual de utilização do medicamento. Brasil, 2002-2003.



Fonte: Base Nacional em TRS

5.3 FATORES ASSOCIADOS AO USO DE ERITROPOETINA

O modelo múltiplo proposto para identificar fatores associados ao uso de eritropoetina foi composto das seguintes variáveis: sexo; idade categorizada como grupos etários; unidade federativa de residência no primeiro registro de APAC; presença de diabetes como causa de DRC; presença de fístula ao iniciar hemodiálise. A variável sexo, que na análise univariada, não se mostrou significativa, foi selecionada para integrar o modelo múltiplo tanto por sua importância epidemiológica quanto pelo ponto de corte definido para seleção de variáveis, descrito na seção Métodos. Todas as outras variáveis que integraram o modelo múltiplo se mostraram significativas mesmo na análise univariada. A tabela 3 descreve este modelo.

A análise dos resíduos do modelo, através do teste de Hosmer-Lemeshow, indicou bom ajuste do modelo, tendo sido encontrado um p-valor de 0,20.

Os fatores associados a uma maior chance de uso de eritropoetina foram: sexo masculino; grupo etário abaixo de 65 anos; presença de diabetes como causa primária de DRC; presença de fístula arteriovenosa ao iniciar hemodiálise; residir nas outras unidades federativas em relação ao Mato Grosso.

Tabela 3 – Modelo múltiplo de regressão logística para fatores associados ao uso de eritropoetina em pacientes incidentes em Hemodiálise no Brasil, nos anos de 2002 e 2003

Variável	Odds Ratio	IC 95%	p
Sexo			
Feminino	1		
Masculino	1,06	1,01 ; 1,12	0,01
Idade			
acima de 65	1		
18 a 44	2,45	2,30 ; 2,62	<0,0001
45 a 64	1,71	1,61 ; 1,81	<0,0001
Diabetes			
Não	1		
Sim	1,19	1,11 ; 1,28	<0,0001
Fístula ao iniciar Hemodiálise			
Não	1		
Sim	1,52	1,40 ; 1,65	<0,0001
UF de residência no 1º registro			
Mato Grosso	1		
Alagoas	8,16	5,91 ; 11,5	<0,0001
Amazonas	40,0	26,4 ; 62,2	<0,0001
Bahia	11,7	8,56 ; 16,2	<0,0001
Ceará	9,06	6,60 ; 12,7	<0,0001
Distrito Federal	28,6	19,3 ; 42,9	<0,0001
Espírito Santo	17,9	12,7 ; 25,6	<0,0001
Goiás	23,3	16,5 ; 33,4	<0,0001
Maranhão	11,5	8,22 ; 16,4	<0,0001
Minas Gerais	8,73	6,47 ; 12,0	<0,0001
Mato Grosso do Sul	6,86	4,59 ; 10,4	<0,0001
Pará	19,4	13,7 ; 28,0	<0,0001
Paraíba	10,4	7,50 ; 14,6	<0,0001
Pernambuco	11,2	8,20 ; 15,6	<0,0001
Piauí	6,23	4,40 ; 8,99	<0,0001
Paraná	13,5	9,88 ; 18,7	<0,0001
Rio de Janeiro	7,69	5,69 ; 10,6	<0,0001
Rio Grande do Norte	9,82	7,04 ; 14,0	<0,0001
Rio Grande do Sul	1,40	1,02 ; 1,95	0,04
Rondônia	7,02	4,79 ; 10,4	<0,0001
Santa Catarina	9,30	6,76 ; 13,0	<0,0001
São Paulo	22,0	16,3 ; 30,3	<0,0001
Sergipe	23,9	15,8 ; 36,9	<0,0001
Tocantins	4,66	3,15 ; 6,98	<0,0001
Outros (Acre+Amapá+Roraima)	17,2	10,9 ; 27,7	<0,0001

6 DISCUSSÃO

O percentual de utilização de eritropoetina, 60%, está aquém do esperado com base na literatura. Segundo Collins e colaboradores (2005) a anemia é uma complicação praticamente universal em pacientes com DRC no estágio final. Dados do Censo de Diálise de 2008 (SESSO *et al.*, 2008) mostraram que cerca de 83% dos pacientes em tratamento dialítico, nas unidades que responderam ao censo, utilizaram eritropoetina. Richardson *et al.* (2007) relataram utilização de agentes estimulantes da eritropoiese por cerca de 88% dos pacientes em hemodiálise no Reino Unido. Pérez-García *et al.* (2008), em um estudo com pacientes incidentes em hemodiálise na Espanha, relataram utilização de eritropoetina por 80% da população do estudo. O achado deste estudo pode significar subtratamento dos pacientes com DRC em estágio final, incidentes em hemodiálise.

Entretanto, vale ressaltar que os resultados deste estudo se referem ao período de 2002 a 2003, num momento em que o protocolo de tratamento da anemia na DRC estava recém implantado. A implantação do protocolo e a publicação da portaria GM/MS n. 1318/2002, regulamentando o fornecimento da eritropoetina exclusivamente através de critérios definidos no protocolo, podem ter modificado os padrões de prescrição e de utilização da eritropoetina, embora o presente estudo não seja capaz de medir o impacto da publicação destes marcos regulatórios (BRASIL, 2010b).

Por terem sido analisados dados provenientes de bases administrativas, utilizadas com finalidade de cobrança e pagamento de procedimentos, devem-se considerar aspectos da execução e ao gerenciamento dos medicamentos de alto custo na época analisada. Naquele momento, ainda não havia clara definição das responsabilidades de cada gestor – federal, estadual e municipal. Dentro da lógica de cofinanciamento estadual e federal dos medicamentos do CEAF, o baixo percentual encontrado de pacientes em uso de eritropoetina, também poderia significar subnotificação de APACs por parte dos estados. Isto é, os estados poderiam estar assumindo uma parcela importante da aquisição da eritropoetina para seus pacientes, sem informá-la à União, para que o repasse financeiro fosse realizado, no período do estudo.

O percentual de pacientes que fizeram suplementação de ferro III, 18%, também está aquém do esperado. Dados do Censo de Diálise 2008 (SESSO *et al.*, 2008) registraram uso de ferro III por cerca de 53,5% dos pacientes em tratamento dialítico. Tal como no caso da utilização da eritropoetina, as considerações feitas em relação às mudanças decorrentes da reforma da política assistencial são pertinentes. Entretanto, na hipótese de um possível subtratamento da população estudada, este seria um achado preocupante, já que poderia indicar problemas no manejo correto da anemia em pacientes em hemodiálise conforme relatado por Richardson *et al.* (2007). Estoques orgânicos adequados de ferro são uma condição essencial para garantir a efetividade da eritropoetina (BRASIL, 2010a). Estudos para investigar a adequação do tratamento da anemia em pacientes em hemodiálise no Brasil são necessários, considerando os dados levantados por este estudo.

6.1 PERFIL DOS PACIENTES QUE UTILIZARAM ERITROPOETINA E COMPARAÇÃO COM PACIENTES QUE NÃO UTILIZARAM O MEDICAMENTO

O predomínio do sexo masculino é condizente com os achados de Acurcio *et al.* (2009), Cherchiglia *et al.* (2010a) e Sesso *et al.* (2008), que relataram predomínio dos homens entre os pacientes em tratamento de DRC no Brasil. Achados de Locatelli *et al.* (2004) também registraram predomínio de homens em tratamento dialítico nos países europeus, com proporções maiores de homens entre os pacientes incidentes, comparados aos prevalentes.

Os pacientes que utilizaram eritropoetina se mostraram mais jovens em relação à coorte estudada e aos pacientes que não utilizaram o medicamento, e este dado está de acordo com os achados de outro estudo. Maddux *et al.* (2007), examinando dados de planos de saúde norte-americanos, referentes a pacientes com DRC maiores de 15 anos, também observaram menor percentual de utilização de eritropoetina por pacientes acima de 65 anos. Este achado pode refletir iniquidades no cuidado destinado à saúde da população idosa e fragilidades relativas aos fluxos de referência dos programas de assistência farmacêutica da época analisada.

A maior concentração de pacientes que utilizaram eritropoetina na região Sudeste e no Nordeste reflete os achados para a população em TRS no Brasil, conforme descrito por Cherchiglia *et al.* (2010a), de Moura *et al.* (2009) e Sesso *et al.* (2008), correspondendo ao esperado para a população brasileira. Nota-se que a distribuição dos pacientes por região,

segundo o uso de eritropoetina, reflete as desigualdades regionais, considerando a extensão territorial do Brasil, e iniquidades em relação à política de atenção ao portador de DRC e às variações em relação à execução da política de assistência farmacêutica nas regiões e também nos estados (BRASIL, 2010b; PANIZ *et al.*, 2008; TRAVASSOS *et al.*, 2006).

Achado interessante foi a maior proporção de glomerulonefrites como causa primária de DRC entre os pacientes em uso de eritropoetina, em relação ao grupo que não utilizou o medicamento. A proporção relevante de pacientes em glomerulonefrites, que podem estar relacionadas a agentes infecciosos, demonstra que, no Brasil, deparamo-nos com características dos processos da “transição epidemiológica” próprias dos países em desenvolvimento, onde há crescimento da morbimortalidade por doenças crônicas não transmissíveis e ocorrência ainda elevada das doenças infecciosas (MALTA *et al.*, 2006).

O maior percentual de pacientes iniciando hemodiálise com fístula arteriovenosa no grupo que utilizou eritropoetina, comparado ao grupo que não utilizou o medicamento, e também comparado à coorte global, parece ser um indicador de melhor seguimento terapêutico dos pacientes que utilizam eritropoetina, embora ainda esteja longe do ideal e mesmo, da realidade de outros países (ETHIER *et al.*, 2008).

A proporção de óbitos do grupo que utilizou eritropoetina foi relativamente pequena, em relação à população geral estudada e bem menor do que a observada para o grupo que não utilizou o medicamento. Isto pode confirmar a contribuição do tratamento da anemia para a diminuição da mortalidade nos pacientes em hemodiálise, conforme relatado na literatura (BASTOS, 2006; CANZIANI *et al.*, 2006; COLLINS *et al.*, 2005; ERSHLER *et al.*, 2005, THORP *et al.*, 2009; WEISBORD *et al.*, 2007).

Um achado preocupante foi que a maioria dos pacientes que utilizou eritropoetina iniciou tardiamente seu uso. Isto pode estar relacionado ao início tardio das notificações das APACs por parte de alguns estados ou ao momento de transição decorrente da implantação de novos marcos regulatórios, (BRASIL, 2001; BRASIL, 2010b), constituindo um potencial viés para a análise desenvolvida neste estudo. Porém, caso o resultado encontrado não esteja relacionado à morosidade do processamento das APACs ou à transição na política assistencial, este achado pode enfatizar o subtratamento da anemia nos pacientes submetidos à hemodiálise – que, têm maior necessidade de eritropoetina, em virtude do quadro mais severo desenvolvido

por eles (LOCATELLI *et al.*, 2004; RICHARDSON *et al.*, 2007). Conforme relatado por Dowling (2007) e por Gilmartin (2007), o subtratamento da anemia na DRC pode relacionar-se a deficiências do conhecimento médico, ou a seguimento precário ou mesmo nulo dos protocolos terapêuticos vigentes, fato que pode ter ocorrido na época.

Houve maior percentual de pacientes que fizeram suplementação de ferro III no grupo de pacientes que utilizou eritropoetina. Isto é condizente com os protocolos de tratamento da anemia, que recomendam a suplementação de ferro para pacientes que apresentem depleção orgânica das reservas do mineral. Tal conduta garante a efetividade da eritropoetina na correção da anemia na DRC (BRASIL, 2010a; CANZIANI *et al.*, 2006; GILMARTIN, 2007; LOCATELLI *et al.*, 2004).

O maior houve maior percentual de transplantados entre os pacientes que utilizaram eritropoetina pode significar que pacientes cuja anemia é tratada com este medicamento estão em melhores condições clínicas e, portanto, mais aptos a realizar transplantes. O tratamento da anemia baseado em transfusões sanguíneas, além de expor o paciente à transmissão de agentes infecciosos, caso um doador infectado esteja em “janela imunológica”, pode favorecer a rejeição do enxerto (DUH *et al.*, 2008). Este resultado, aliado a uma menor proporção de óbitos no grupo que utilizou eritropoetina, parece indicar que o uso de eritropoetina poderia ser pensado como uma *proxy* de qualidade do cuidado prestado ao paciente.

A maioria dos pacientes, independente de usar ou não eritropoetina fez seu tratamento no serviço privado, significando que o SUS, apesar de ser o principal financiador das terapias renais, não é o principal prestador de serviços, contratando serviços de prestadores privados (BRASIL, 2010b; SESSO *et al.*, 2008).

6.2 FATORES ASSOCIADOS AO USO DE ERITROPOETINA

O sexo masculino como um dos preditores de maior chance de uso de eritropoetina é um resultado surpreendente do ponto de vista clínico. A anemia tende a ser mais severa em pacientes do sexo feminino, demandando utilização mais frequente de eritropoetina e suplementos de ferro, com doses mais elevadas destes medicamentos (MADDUX *et al.*, 2007; VERDALLES *et al.*, 2007). Porém, o estudo de Acurcio *et al.* (2009) sobre o perfil demográfico e epidemiológico de usuários de medicamentos de alto custo no Brasil relatou

maior utilização de eritropoetina pelos homens, que são a maioria dos pacientes com DRC. Análise do perfil dos pacientes estratificada por sexo, em nosso estudo, demonstrou que o sexo feminino teve menor tempo médio de acompanhamento, além de maior percentual de óbitos. As diferenças encontradas entre os sexos, para estas variáveis, foram estatisticamente significativas (dados não mostrados). Assim, muito mais do que uma questão clínica, o resultado encontrado pode significar iniquidade de gênero no acesso ao cuidado e aos medicamentos. Estudos têm mostrado que, de um modo geral, ser do sexo feminino tem sido associado a uma desvantagem social e que as atuais políticas de saúde são frágeis em considerar as necessidades e peculiaridades de cada gênero. Mulheres se defrontam com vários problemas que requerem melhor atenção dos gestores em saúde, por exemplo, má nutrição, múltiplas jornadas de trabalho, partos repetidos, eventuais abortos, violência e cuidado precário de algumas enfermidades (FONSECA, 2005; MONGE, 2006).

Maior chance de uso de eritropoetina também esteve associada aos grupos etários mais jovens, isto é, inferiores a 65 anos, achado semelhante ao de Maddux e colaboradores (2007). Estes autores relataram que os critérios de seleção de pacientes para inclusão no Medicare poderiam estar relacionados à menor chance de idosos receberem eritropoetina. Um estudo brasileiro que abordou o acesso a medicamentos para doenças crônicas por pacientes adultos e idosos no Nordeste e no Sul do Brasil identificou que a escolaridade, um indicador sócio-econômico, influenciou no acesso da população idosa aos medicamentos nas duas regiões (PANIZ et al., 2008), enfatizando a iniquidade de acesso para a população estudada.

Considerando que o envelhecimento da população foi proposto como uma das causas de aumento da incidência da DRC (CUSUMANO; BEDAT, 2008) e a importância do manejo da anemia para retardar a progressão da DRC (BASTOS *et al.*, 2006; CANZIANI *et al.*, 2006), este achado demanda a condução de outros estudos para investigar os fatores associados à hipótese de iniquidade de acesso à eritropoetina, segundo a idade, levantada em nosso estudo.

A presença do diabetes *mellitus* como causa primária da DRC foi associada a maior chance de uso de eritropoetina. Este achado é condizente com dados da literatura, que indicam que estes pacientes têm anemia mais severa, necessitam de doses mais elevadas, e têm maior risco de morte do que os pacientes com outras causas de DRC. (ABATERUSSO *et al.*, 2008; VERDALLES *et al.*, 2007) O resultado encontrado também sugere melhor seguimento terapêutico dos pacientes com nefropatia diabética, em relação aos pacientes com DRC por

outras causas, a exemplo do relatado por Lee *et al.* (2004). Interessantemente, este resultado está de acordo com o pressuposto da equidade no SUS, que estabelece que necessidades diferenciadas tenham tratamentos diferenciados (BRASIL, 2010b; MENDES, 2010).

A maior chance de uso de eritropoetina decorrente de iniciar hemodiálise com fístula foi um resultado diferente do esperado, com base na literatura. Estudos mostram que pacientes que utilizam cateter ao invés de fístula apresentam anemia mais severa e necessitam de doses mais elevadas de eritropoetina (PÉREZ-GARCÍA *et al.*, 2009; VERDALLES *et al.*, 2007). No nosso estudo, o resultado obtido pode significar que pacientes que têm acesso à eritropoetina têm sido, em geral, pacientes com melhor seguimento terapêutico.

Todas as unidades federativas do Brasil apresentaram maior chance de uso de eritropoetina do que o estado do Mato Grosso. Análise descritiva dos pacientes desagregada por estado mostrou que o Mato Grosso foi o estado com menor número de pacientes transplantados durante o período de acompanhamento. Mato Grosso, Alagoas e Rondônia tiveram o menor tempo mediano até o óbito. Mato Grosso e Mato Grosso do Sul tiveram o menor tempo de acompanhamento, respectivamente. O fato de Mato Grosso se localizar numa área de fronteira e ter perdido parte de seu território em passado recente, em 1977, para dar origem ao Mato Grosso do Sul, pode indicar que o estado ainda não estivesse estruturado adequadamente como unidade federativa, em relação às políticas públicas, no período analisado. Análise descritiva do estado do Mato Grosso do Sul também indicou fragilidades em relação a aspectos clínicos dos pacientes, com baixo percentual de pacientes fazendo suplementação de ferro e baixo percentual de transplantados (dados não mostrados), sugerindo que também neste estado, pudesse haver inadequação das políticas públicas da época analisada.

Os estados de Goiás e Tocantins, componentes do estado de Goiás até 1988, também apresentaram, em análise estratificada por estado, diferenças que podem relacionar-se ao desmembramento recente e infraestrutura precária enquanto unidades federativas.

Além disso, há que se considerar o momento histórico a que se referem os dados pesquisados, em que a definição de responsabilidades dos três níveis de gestão relativas à política de assistência farmacêutica para os medicamentos então chamados “excepcionais” estava apenas começando a ser delineada.

Outro achado interessante é que, depois do Mato Grosso, o Rio Grande do Sul foi o estado com menor chance de uso de eritropoetina. A análise descritiva estratificada por estado mostrou que Rio Grande do Sul, Santa Catarina e Paraíba foram os três estados brasileiros com maior percentual de idosos e com maior média e mediana de idade (dados não mostrados). As hipóteses plausíveis para explicar o ocorrido seriam iniquidades relativas ao cuidado oferecido à população mais idosa ou mesmo, subnotificações de APACs, decorrentes de uma maior responsabilização do gestor estadual pelo financiamento da eritropoetina aos pacientes no Rio Grande do Sul. Ressalte-se que, no estudo desenvolvido sobre acesso a serviços de saúde, em 1998 e 2003, a região Sul e, particularmente, o Rio Grande do Sul, foram locais onde se observaram grandes desigualdades regionais (TRAVASSOS *et al.*, 2006). O estudo sobre acesso a medicamentos de uso contínuo nas regiões Sul e Nordeste também identificou uma importante influência de fatores sócio-econômicos no acesso a medicamentos na região Sul (PANIZ *et al.*, 2008), contrapondo-se ao princípio da equidade, que se relaciona à justiça social.

O estado do Amazonas apresentou o maior percentual de pacientes utilizando eritropoetina dentre os estados brasileiros e também a maior chance de uso, em relação ao Mato Grosso. Considerando o período em que o estudo foi desenvolvido, os resultados parecem indicar que aquele estado dependia fundamentalmente do repasse federal e que o acesso de sua população à eritropoetina se fazia por meio das APACs.

As diferenças entre os estados, aqui ilustradas através de alguns exemplos e mostradas através do modelo múltiplo proposto indicam as desigualdades regionais e estaduais no que diz respeito à oferta e à utilização de serviços de saúde (PANIZ *et al.*, 2008; TRAVASSOS *et al.*, 2006). Especialmente no que se refere à fragilidade da definição das responsabilidades dos gestores própria do cenário regulatório da época, enfatizam que os fluxos de gerenciamento dos medicamentos de alto custo ou “excepcionais” apresentavam ampla variação no Brasil, conforme documentado pelo Ministério da Saúde, em publicação recente (BRASIL, 2010b).

7 CONCLUSÃO

Este estudo, desenvolvido a partir de um grande volume de dados de pacientes em hemodiálise no SUS-Brasil, exemplifica as potencialidades do uso de bancos de dados para informação em saúde, no sentido de obter informações importantes sobre a política assistencial e a linha de cuidado dos pacientes. Estas informações são úteis tanto para suscitar novos estudos sobre questões específicas como para identificar falhas a serem reparadas no sistema público de saúde.

Os resultados do estudo reforçam a contribuição da eritropoetina na redução da mortalidade em pacientes portadores de DRC, justificando a correção da anemia como uma das recomendações mais importantes para o controle ótimo daquela doença.

A utilização de eritropoetina, em pacientes submetidos à hemodiálise, parece estar relacionada a pacientes com melhor seguimento terapêutico e melhores condições clínicas. E nesse contexto, o uso de eritropoetina seria pensado como uma *proxy* de qualidade de cuidado prestado a esses pacientes. Porém, é um achado preocupante, na medida em que pacientes em pior estado de saúde, que demandariam uma abordagem terapêutica mais intensiva, podem estar deixando de ter acesso ao medicamento, simplesmente, porque vão a óbito antes mesmo de ter oportunidade de utilizá-lo. Parece haver equidade no acesso à eritropoetina considerando a presença de nefropatia diabética. Porém, os resultados encontrados indicam iniquidades no acesso considerando o sexo feminino, idade maior que 65 anos, acesso vascular inicial na hemodiálise e fragilidades estruturais em estados com menor organização política e econômica. Esses achados também podem relacionar-se à fragilidade das ações de prevenção e promoção da saúde, nos níveis de atenção à saúde de menor complexidade, no âmbito do SUS, denotando deficiências quanto à regionalização e à hierarquização do atendimento nas redes de atenção à saúde no país.

A política de atenção ao portador de DRC e a forma de alocação de recursos para os estados e municípios devem ser revistas, de forma a garantir que o acesso aos medicamentos essenciais ao tratamento da DRC e suas complicações se dê segundo os princípios da equidade e da universalidade do acesso. Grandes avanços foram obtidos na política de assistência farmacêutica e é imperativo que eles continuem. Há necessidade de avaliação constante do

impacto dos marcos regulatórios, identificando falhas e corrigindo-as. A capacitação das equipes de saúde tanto em relação ao manejo da anemia, quanto em relação aos fluxos de referência e contra-referência, deve ser estimulada, de forma a garantir maior integração entre os três níveis de atenção à saúde. Além disso, o manejo da anemia, segundo o perfil farmacoterapêutico dos pacientes, levando em conta suas características individuais, deve ser enfatizado, de forma a garantir redução das iniquidades apresentadas. Dessa forma será favorecido o uso racional do medicamento, observando uma das diretrizes da Política Nacional de Medicamentos, e a concordância com outro princípio doutrinário do SUS: a integralidade da atenção.

REFERÊNCIAS

ABATERUSSO, C.; PERTICA, N.; LUPO, A.; ORTALDA, V.; GAMBARO, G. Anaemia in diabetic renal failure: is there a role for early erythropoietin treatment in preventing cardiovascular mortality? *Diabetes, obesity and metabolism*, v. 10, p. 843-849. 2008.

ACURCIO, F.A.; BRANDÃO, C.M.R.; GUERRA JÚNIOR, A.A.; CHERCHIGLIA, M.L.; ANDRADE, E.I.G.; ALMEIDA, A.M.; SILVA, G.D. et al. Perfil demográfico e epidemiológico dos usuários de medicamentos de alto custo no Sistema Único de Saúde. *Revista Brasileira de Estudos Populacionais*, v. 26, n. 2, p. 263-282, jul/dez. 2009.

AMMIRATI, A.L.; WATANABE, R.; AOQUI, C.; DRAIBE, S.A.; CARVALHO, A.B.; ABENSUR, H.; DRUMOND, S.S. et al. Variação dos níveis de hemoglobina de pacientes em hemodiálise tratados com eritropoetina: uma experiência brasileira. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 56, n. 2, p. 209-213. 2010.

BASTOS, M.G. Anemia e Progressão da Doença Renal Crônica. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, v. XXVIII, n. 3, supl.2, p. 18-21, set. 2006.

BASTOS, M.G.; CARMO, W.B.; ABRITA, R.R.; ALMEIDA, E.C.; MAFRA, D.; COSTA, D.M.N. et.al. Doença Renal Crônica: Problemas e Soluções. *Jornal Brasileiro de Nefrologia* v. XXVI, n. 4, dez.2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. 2001. Portaria SAS/MS n. 437 de 8 de outubro de 2001. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Anemia em Portadores de Insuficiência Renal Crônica. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil*, Brasília, DF, 09 out. 2001.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS n. 1168 de 15 de junho de 2004. Política Nacional de Atenção ao Doente Renal. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil*, Brasília, DF, 17 jun. 2004. Seção 1, p. 56.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias para o Ministério da Saúde – versão preliminar*. Brasília. 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS n. 2981 de 26 de novembro de 2009. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil*, Brasília, DF, 30 nov. 2009. Seção 1, p.725.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS n. 226 de 10 de maio de 2010. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil*, Brasília, DF, 11 mai. 2010. Seção 1, p. 37-40.

BRASIL. Ministério da Saúde. Da excepcionalidade às linhas de cuidado: o Componente Especializado de Assistência Farmacêutica. Brasília, 2010. 262 p.

CANZIANI, M.F.E.; BASTOS, M.G.; BREGMAN, R.; PECOITS FILHO, R.; TOMIYAMA, C.M.; DRAIBE, S.A.; CARMO, W.B. et. Al. Deficiência de Ferro e Anemia na Doença Renal Crônica. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, v. XXVIII, n.2, p. 86-90, jun. 2006.

CHERCHIGLIA, M.L.; GUERRA JÚNIOR, A.A.; ANDRADE, E.I.G.; MACHADO, C.J.; ACURCIO, F.A.; MEIRA JÚNIOR, W.; PAULA, B.D. 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 Populacionais*, v. 24, n.1, p.163-167, jan/jun 2007.

CHERCHIGLIA, M.L.; MACHADO, E.L.; SZUSTER, D.A.C.; ANDRADE, E.I.G.; ACURCIO, F.A.; CAIAFFA, W.T.; SESSO, R. et al. Perfil epidemiológico dos pacientes em terapia renal substitutiva no Brasil, 2000-2004. *Revista de Saúde Pública*, v. 44, n. 4, p. 639-649. 2010a.

CHERCHIGLIA, M.L.; GOMES, I.C.; ÁLVARES, J.; GUERRA JÚNIOR, A.A.; ACURCIO, F.A.; ANDRADE, E.I.G.; ALMEIDA, A.M. et al. Determinantes dos gastos com diálises no Sistema Único de Saúde, Brasil, 2000 a 2004. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 26, n. 8, p. 1627-1641, ago. 2010b.

COLLINS, A. J. ; BRENNER, R.M.; OFMAN, J. J.; CHI, E. M.; STUCCIO-WHITE, N.; KRISHNAN, M.; SOLID, C. et al. Epoetin alfa use in patients with ESRD: an analysis of recent US prescribing patterns and hemoglobin outcomes. *American Journal of Kidney Diseases*, v. 46, n.3, p. 481-488, sept. 2005.

COYNE, D. W. Managing anemia in for-profit dialysis chains: when ethics and business conflict. *Seminars in Dialysis*, v. 22, n. 1, p. 18-21, jan/feb. 2009.

CUSUMANO, A.M.; BEDAT, M.C.G. Chronic kidney disease in Latin America: time to improve screening and detection. *Clinical Journal of American Society of Nephrology*, v. 3, p. 594-600. 2008.

DOWLING, T. C. Prevalence, etiology and consequences of anemia and clinical and economic benefits of anemia correction in patients with chronic kidney disease: an overview. *American Journal of Health-System Pharmacists*, v. 64, suppl 8, p.S3-S7, jul. 2007.

DUH, M.S.; WEINER, J.R.; WHITE, L.A.; LEFEBVRE,P.; GREENBERG; P.E. Management of Anaemia. A critical and Systematic Review of the Cost Effectiveness of Erythropoiesis-Stimulating Agents. *Pharmacoeconomics*, v. 26, n. 2, p. 99-120. 2008.

ERMIDA, V.S. Avaliação da Assistência e da Qualidade de Vida do Paciente de Hemodiálise na Região Metropolitana do Rio de Janeiro. 257 f. (Dissertação de Mestrado em Saúde Pública) Programa de Pós Graduação em Saúde Pública da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2009.

ERSHLER, W.B; CHEN, K.; REYES; E.B.; DUBOIS, R. Economic Burden of Patients with Anaemia in Selected Diseases. *Value of Health*, v. 8, n. 6, p. 629-638. 2005.

ETHIER, J.; MENDELSSOHN, D.C.; ELDER, S.J.; HASEGAWA, T.; AKIZAWA, T.; AKIBA, T.; CANAUD, B.J. et al. Vascular access use and outcomes: an international perspective from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephrology Dialysis Transplantation*, v. 23, p. 3219–3226. 2008.

FONSECA, R.M.G.S. Equidade de gênero e saúde das mulheres. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, v. 39, n. 4, p. 450-459. 2005.

FRUCTUOSO, M.; CASTRO, R.; OLIVEIRA, L.; PRATA, C.; MORGADO, T. Importancia de iniciar hemodiálisis periódica através de una fístula arteriovenosa interna. *Nefrología*, v. 29, n. 2, p. 177-178. 2009.

GILMARTIN, C. Pharmacist's role in managing anemia in patients with chronic kidney disease: Potential clinical and economic benefits. *American Journal of Health-System Pharmacists*, v.64, suppl 8, p. S15–S22. 2007.

GLENNGARD, A.H.; PERSSON, U.; SCHÖN, S. Cost-effectiveness analysis of treatment with epoietin- α for patients with anaemia due to renal failure: The case of Sweden. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*, v.42, n. 1, p. 66-73. 2008.

HAMER, R.A.; EL NAHAS, A.M. The economic burden of chronic kidney disease. *British Medical Journal*, v.332, p. 563-564. 2006.

HARRISON, T.R.; FAUCI, A.S. *Medicina Interna*. 16ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2006.

KDOQI. Disponível em: <http://www.kidney.org/Professionals/kdoqi>. Acesso em: setembro/2009.

LAGO, C.F.; FONRODONA, J.B. Nuevas indicaciones de la eritropoyetina en la práctica clínica. *Revista Clínica Española*, v. 205, n. 7, p. 337-340. 2005.

LEE, T.; BARKER, J.; ALLON, M. Associations with predialysis vascular access management. *American Journal of Kidney Diseases*, v.43, n. 6, p. 1008-1013. 2004.

LOCATELLI, F.; PISONI, R.L.; COMBE, C.; BOMMER, J.; ANDREUCCI, V.E.; PIERA, L. *et.al*. Anaemia in haemodialysis patients of five European countries: association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrology Dialysis Transplantation*, v. 19, p. 121-132. 2004.

LOCATELLI, F.; COVIC, A.; KAI-UWE, E.; WIECEK, A.; VANHOLDER, R. Anaemia management in patients with chronic kidney disease: a position statement by the Anaemia Working Group of European Best Practice (ERBP). *Nephrology Dialysis Transplantation* v. 24, p. 348-354. 2009.

MADDUX, F.W.; SHETTY, S.; DEL AGUILA, M.A.; NELSON, M.A.; MURRAY, B.M. Effect of Erythropoiesis-Stimulating Agents on Healthcare Utilization, Costs and Outcomes in Chronic Kidney Disease. *The Annals of Pharmacotherapy*, v.41, p. 1761-1769, nov. 2007.

MALTA, D.C.; CEZÁRIO, A.C.; MOURA, L.; MORAIS NETO; O.L; SILVA JÚNIOR; J.B. A construção da vigilância e a prevenção das doenças crônicas não transmissíveis no contexto do Sistema Único de Saúde. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 15, n. 1, p. 47-65. 2006.

MCCLELLAN W; ARONOFF, S.L.; BOLTON, W.K. *et.al*. Prevalence of anemia in patients with chronic renal disease. *Current Medical Research Opinion*, v. 20, p. 1501-1510. 2004.

MENDES, E.V. As redes de atenção à saúde. *Ciência e Saúde Coletiva*, v. 15, n. 5, p. 2297-2305. 2010.

MONGE, M.B. Género, vejez y salud. *Acta Bioethica*, v. 12, n. 2, p. 193-197. 2006.

MOURA, L.; SCHMIDT, M.I.; DUNCAN, B.B.; ROSA, R.S.; MALTA, D.C.; STEVENS, A.; THOMÉ, F.S. Monitoramento da doença renal crônica terminal pelo subsistema de Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade – APAC – Brasil, 2000 a 2006. *Epidemiologia de Serviços de Saúde* v.18, n.2, p. 121-131, abr/jun. 2009.

OLIVEIRA, M. B.; ROMÃO JR., J. E.; ZATZ, R. End-stage renal disease in Brazil: Epidemiology, prevention and treatment. *Kidney International*, v. 68, s. 97, p. s82-s86. 2005.

PANIZ, V.M.V.; FASSA, A.G.; FACCHINI, L.A.; BERTOLDI, A.D.; PICCINI, R.X.; TOMASI, E.; THUMÉ, E. et al. Acesso a medicamentos de uso contínuo em adultos e idosos nas regiões Sul e Nordeste do Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 24, n. 2, p. 267-280. 2008.

PÉREZ-GARCÍA. R.; MARTÍN-MALO, A.; FORT, J.; CUEVAS, X.; LLADÓS, F.; LOZANO, J.; GARCÍA, F. Baseline characteristics of an incident haemodialysis population in Spain: results from ANSWER—a multicentre, prospective, observational cohort study *Nephrology Dialysis Transplantation*, v.24, p. 578–588. 2009.

PNUD. Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento, Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada. Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil. Brasília. 2000.

QUEIROZ, O.V.; GUERRA JÚNIOR, A.A.; MACHADO, C.J.; ANDRADE, E.I.G.; MEIRA JÚNIOR, W.; ACURCIO, F.A. et al. A construção da Base Nacional em Terapia Renal Substitutiva (TRS) centrada no indivíduo: relacionamento entre registros de óbitos no subsistema de Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade (APAC) e Sistema de Informações de Mortalidade (SIM). *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 18, p.107-120. 2009.

REEDER, C.E. Anaemia in cancer and critical care patients: Pharmacoeconomic considerations. *American Journal of Health-System Pharmacists*, v. 64, supl.2, p. S22-S27, feb. 2007.

RICHARDSON, D.; HODSMAN, A.; VAN SCHALKWYK, D.; TOMSON, C.; WARWICK, G. Management of anaemia in haemodialysis and peritoneal dialysis patients (Chapter 8). *Nephrology Dialysis Transplantation*, v. 22, supl. 7, p. 78-104. 2007.

SBN. SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. Dossiê final. Disponível em: <http://www.sbn.org.br>. Acesso em março/2009.

SESSO, R.; LOPES, A.A.; THOMÉ, F.S.; BEVILACQUA, J.L.; ROMÃO JR., J.E.J.; LUGON, J. Relatório do Censo Brasileiro de Diálise, 2008. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, v. 30, n. 4, p.233-238. 2008.

SCHILLER, B.; DOSS, S.; DE COCK, E.; DEL AGUILA, M.A.; NISSENSON, A.R. Costs of managing anemia with erythropoiesis-stimulating agents during hemodialysis: A time and motion study. *Hemodialysis International*, v. 12, p. 441-449. 2008.

SZUSTER, D.A.C.; SILVA, G.M.; ANDRADE, E.I.G.; ACURCIO, F.A.; CAIAFFA, W.T.; GOMES, I.C.; MACHADO, E.L. et al. Potencialidades do uso de bancos de dados para informação em saúde: o caso das Terapias Renais Substitutivas (TRS) – morbidade e mortalidade dos pacientes em TRS. *Revista Médica de Minas Gerais*, v.19, n. 4, p. 308-316, 2009.

THORP, M.L.; JOHNSON, E.S.; YANG, X.; PETRIK, A.F.; PLATT, R.; SMITH, D.H. Effect of anaemia on mortality, cardiovascular hospitalizations and end-stage renal disease among patients with chronic kidney disease. *Nephrology*, v.14, p. 240-246. 2009.

TRAVASSOS, C.; OLIVEIRA, E.X.G.; VIACAVA, F. Desigualdades geográficas e sociais no acesso aos serviços de saúde no Brasil: 1998 e 2003. *Ciência e Saúde Coletiva*, v. 11, p. 975-986. 2006.

VASCONCELOS, D.M.M. Adesão dos Profissionais de Saúde aos Protocolos em Assistência Farmacêutica – Medicamentos Excepcionais. 158 p. (Dissertação de Mestrado em Saúde Pública) Programa de Pós Graduação em Saúde Pública da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2009.

VERDALLES, U.; GARCÍA DE VINUESA, S.; GOICOECHEA, M.; CAMPDERÁ, F.G.; LUÑO, J. Evaluación del cumplimiento de las guías terapéuticas en la práctica clínica en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC). *Nefrología*, v. 27; n. 3; p.320-328; 2007.

VIEIRA, F.S. Gastos do Ministério da Saúde com medicamentos: tendências dos programas de 2002 a 2007. *Revista de Saúde Pública*, v. 43, n.4, p. 674-681. ago.2009.

WEISBORD, S.D.; FRIED, L.F.; MOR, M.K.; RESNICK, A.L.; KIMMEL, P.L.; PALEVSKY, P.M.; FINE, M.J. Associations of Race and Ethnicity with Anemia Management among Patients Initiating Renal Replacement Therapy. *Journal of National Medical Association*, v.99, n. 11, p. 1218-1226. nov. 2007.

ANEXOS

ANEXO I – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP.

Universidade Federal de Minas Gerais
Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP

Parecer nº. ETIC 0397/04

Interessado: Prof.a Mariangela Leal Cherchiglia
Depto. Medicina Preventiva
Faculdade de Medicina/UFMG

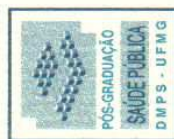
DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP, aprovou no dia 29 de março de 2006 o projeto de pesquisa intitulado "**Avaliação econômica-epidemiológica das modalidades de terapias renais substitutivas no Brasil**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do referido projeto.

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


Profa. Dra. Maria Elena de Lima Perez Garcia
Presidente do COEP/UFMG

ANEXO II – Certificado de Qualificação



Universidade Federal de Minas Gerais
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública
Seminários em Saúde Coletiva



Certificado

Certifico que **Thaís Caroline Gurgel** participou do *Seminários em Saúde Coletiva* promovido pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, apresentando o projeto de dissertação, **Eritropoetina para anemia na insuficiência renal crônica terminal no Brasil: Análise de gastos e de efetividade**, perante banca examinadora.

Belo Horizonte, 22 de Outubro de 2009.

Profª Mariângela Leal Cherchiglia
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública