

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA

GRAZIELE DUARTE MACHADO

GASTOS PÚBLICOS NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE CROHN: UMA
COORTE DE QUINZE ANOS NO BRASIL

Belo Horizonte
2017

GRAZIELE DUARTE MACHADO

GASTOS PÚBLICOS NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE CROHN: UMA COORTE
DE QUINZE ANOS NO BRASIL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica, da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), como requisito parcial à obtenção do título de Mestra em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Área de concentração: Farmacoeconomia

Orientador: Prof. Dr. Augusto Afonso Guerra Júnior

Belo Horizonte
2017

M149g Machado, Grazielle Duarte.
Gastos públicos no tratamento da doença de Crohn: uma coorte de quinze anos no Brasil / Grazielle Duarte Machado. – 2017.
64 f. : il.

Orientador: Augusto Afonso Guerra Júnior.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

1. Doença de Crohn. 2. Gastos em saúde. 3. Sistema Único de Saúde - Teses. I. Guerra Júnior, Augusto Afonso. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. III. Título.

CDD: 616.344



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTENCIA
FARMACEUTICA

UFMG

FOLHA DE APROVAÇÃO

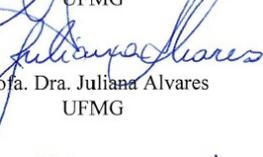
Gastos públicos no tratamento da Doença de Crohn: uma coorte de 15 anos no Brasil.

GRAZIELE DUARTE MACHADO

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICAMENTOS E ASSISTENCIA FARMACEUTICA, como requisito para obtenção do grau de Mestra em MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, área de concentração MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA.

Aprovada em 23 de agosto de 2017, pela banca constituída pelos membros:


Prof. Dr. Augusto Afonso Guerra Junior - Orientador
UFMG


Profa. Dra. Juliana Alvares
UFMG


Profa. Dra. Lana Claudinez dos Santos
PUCMG


Profa. Dra. Vânia Eloisa de Araújo
PUCMG

Belo Horizonte, 23 de agosto de 2017.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter me proporcionado chegar até aqui e pelas pessoas que colocou em meu caminho.

Ao professor Augusto Afonso Guerra Júnior pela oportunidade, confiança, orientação e contribuição para o meu crescimento intelectual e profissional.

Aos meus pais, especialmente minha mãe, pelo amor incondicional e por sempre terem me apoiado e incentivado.

Ao Alex, meu amor e companheiro, por estar ao meu lado durante essa caminhada, pelo incentivo e por compreender os momentos de ausência.

À minha irmã Gláucia, pela amizade e incentivo.

À equipe do Hospital Municipal Francisco Gonçalves, em especial às colaboradoras da farmácia, pela compreensão e suporte.

À Isabela, pela amizade, por ser uma grande companheira de pesquisa e estar sempre disposta a ajudar.

*“Foi o tempo que dedicaste à tua rosa que a
fez tão importante”*

(Antoine de Saint-Exupéry)

RESUMO

A doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória intestinal (DII) de caráter crônico e recidivante que pode acometer qualquer porção do trato gastrointestinal, do ânus à boca, mas acomete mais frequentemente íleo, cólon e região perianal. O tratamento consiste na indução da remissão que pode ser obtida com medicamentos ou procedimentos cirúrgicos, seguida por uma terapia de manutenção. No Brasil, os medicamentos de alto custo (aminossalicilatos, imunossuppressores e os agentes biológicos anti-TNF- α) para tratamento da DC são disponibilizados pelo SUS por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF). Considerando-se os elevados gastos com o tratamento da DC reportados em outros países e os relatos de aumento da incidência no Brasil, é de grande relevância avaliar os gastos com a DC no SUS. Foi desenvolvida uma coorte retrospectiva, considerando-se o período de 2000 a 2014, a partir do relacionamento determinístico-probabilístico das bases de dados do SUS: Sistema de Informações Ambulatoriais (SIH), Sistema de Informações Hospitalares (SIH) e Sistema de Informações de Mortalidade (SIM). Os pacientes foram identificados pelo uso dos medicamentos do CEAF para DC combinado com o respectivo CID-10. As análises foram estratificadas por características demográficas e clínicas e calculou-se o gasto médio anual por paciente. Foram incluídos no estudo 46886 pacientes, sendo a maioria do sexo feminino, com idade nas faixas etárias de 26 a 35 e 36 a 45, residente na região sudeste, que iniciaram o tratamento entre 2005 e 2009, com a mesalazina como medicamento inicial na maior parte dos pacientes. O gasto total foi de US\$ 844,24 milhões dos quais US\$ 762,43 milhões (90,3%) corresponderam a medicamentos para DC. Os medicamentos biológicos anti-TNF- α representaram 71,4% do gasto total com recursos de saúde e 79,1% dos gastos em medicamentos para DC, aumentando de 76,0% para 85,9% ao longo do período. Medicamentos para DC representaram a maior parte dos gastos com a doença, sendo os agentes anti-TNF- α os responsáveis pela maior proporção dos gastos com medicamentos e também do gasto total com o tratamento, como tem sido relatado em outros estudos recentes. Os resultados encontrados podem ser úteis para subsidiar futuros estudos de custo-efetividade na DC, bem como fornecer dados de referência para as autoridades de saúde no Brasil e outros países.

Palavras-chave: Doença de Crohn. Gastos em saúde. Sistema Único de Saúde.

ABSTRACT

Crohn's disease (CD) is a recurrent, chronic inflammatory bowel disease (IBD) that can affect any part of the gastrointestinal tract, from the anus to the mouth, and most often affect the ileum, colon and perianal region. Treatment consists of induction of remission that can be obtained with medication or surgical procedures, followed by maintenance therapy. In Brazil, high-cost drugs (aminosalicylates, immunosuppressants and anti-TNF- α agents) for the treatment of CD are available in (Unified Health System) SUS by the Specialized Component of Pharmaceutical Assistance (CEAF). Considering the high expenses with the treatment of CD reported in other countries and the reports of increased incidence in Brazil, it is of great relevance to evaluate the expenditures with CD in SUS. A retrospective cohort was developed with the deterministic-probabilistic relationship of the SUS databases: Outpatient Information System (SIH), Hospital Information System (SIH) and Mortality Information System (SIM). It was considering the period from 2000 to 2014 and patients were identified by the use of the CEAF drugs for CD combined with the respective ICD-10. We calculated the mean annual expenditure per patient which was stratified by demographic and clinical characteristics. A total of 46886 patients were included in the study, most of them female, with ages ranging from 26 to 35 and 36 to 45, living in the Southeast region, who started treatment between 2005 and 2009, with mesalazine being the initial medication in the majority of the patients. Total spending was US \$ 844.24 million, of which US \$ 762.43 million (90.3%) corresponded to medications for DC. Biological anti-TNF- α medications accounted for 71.4% of total health care expenditure and 79.1% of drug amount for CD, increasing from 76.0% to 85.9% in the period. Medications for CD represented the most proportion of expenditures with the disease, with anti-TNF- α agents accounting for the highest proportion of drug spending and total treatment costs, as has been reported in other recent studies. The results may be useful to support future cost-effectiveness studies in CD, as well as provide reference data for health authorities in Brazil and other countries.

Keywords: Crohn's disease. Health costs. Unified Health System

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

6-MP	6-mercaptopurina
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AIH	Autorização de Internação Hospitalar
Anti- TNF- α	Antagonista do Fator de Necrose Tumoral α
APAC	Autorização de Procedimento de Alta Complexidade
AZA	Azatioprina
CEAF	Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
CID-10	Classificação Internacional de Doenças – 10ª Revisão
CSA	Ciclosporina
DATASUS	Departamento de Informática do SUS
DC	Doença de Crohn
DII	Doenças Inflamatórias Intestinais
DP	Desvio Padrão
Fc	Fragmento Cristalizado
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
IADC	Índice de Atividade da Doença de Crohn
IC	Intervalo de Confiança
IgG1	Imunoglobulina G1
IHB	Índice de Harvey-Bradshaw
IM	Intramuscular
IV	Intravenosa
MAdCAM-1	Molécula-1 de Adesão da Célula de Adressina da Mucosa
MEI	Manifestações Extraintestinais
MTX	Metotrexato
PEG	Polietilenoglicol
PCDT	Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêutica
PCR	Proteína C Reativa
PPP	<i>Purchasing Power Parities</i>
RCU	Retocolite Ulceratica
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
SIA-SUS	Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS

SIH-SUS	Sistema de Informações Hospitalares do SUS
SIM	Sistema de Informação sobre Mortalidade
SUS	Sistema Único de Saúde
TC	Tomografia Computadorizada
TGI	Trato gastrointestinal
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral α
TPMT	Tiopurinametiltransferase
VHS	Velocidade de Hemossedimentação

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Progressão do dano digestivo e atividade inflamatória em indivíduo com doença de Crohn.....17

Quadro 1 - Grupos de medicamentos do CEAF, características e fonte de financiamento.....28

Quadro 2 - Medicamentos para DC conforme classe farmacológica e grupo de financiamento.....30

ARTIGO

Figura 1 - Evolução do gasto proporcional por categoria de recurso de saúde, segundo ano de acompanhamento.....46

Figura 2 - Gasto médio anual por paciente segundo categoria de recurso de saúde e ano de acompanhamento.....47

Figura 3 - Gasto proporcional com medicamentos segundo classe terapêutica e gasto médio anual por paciente com medicamentos anti-TNF- α , segundo ano de acompanhamento.....48

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Índice de Harvey-Bradshaw.....16

ARTIGO

Tabela 1 - Características demográficas e clínicas dos pacientes na entrada do estudo.....44

Tabela 2 - Resultado da análise multivariada.....49

SUMÁRIO

1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS	14
1.1 Doença de Crohn	14
1.2 Epidemiologia	17
1.3 Diagnóstico.....	19
1.4 Tratamento	20
1.4.1 Tratamento farmacológico.....	21
1.4.2 Tratamento cirúrgico.....	26
1.5 Tratamento da DC no Sistema Único de Saúde.....	27
1.5.1 Componente Especializado da Assistência Farmacêutica	27
1.5.2 Medicamentos para DC.....	29
1.6 Custos do tratamento da DC	31
2. OBJETIVOS	32
2.1 Objetivo geral	32
2.2 Objetivos Específicos	32
3. MÉTODOS	33
3.1 Fonte dos dados.....	33
3.2 Desenho	33
3.3 Período do estudo	33
3.4 Seleção dos Participantes	33
3.5 Variáveis do estudo.....	35
3.6 Análise dos dados	36
3.7 Aspectos éticos	37
4. ARTIGO: GASTOS NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE CROHN EM UMA COORTE DE 15 ANOS	38
4.1 Introdução	39

4.2 Métodos.....	41
4.3 Resultados	43
4.4 Discussão.....	49
4.5 Conclusão	54
Referências	55
CONSIDERAÇÕES FINAIS	60
REFERÊNCIAS.....	61

1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS

1.1 Doença de Crohn

As doenças inflamatórias intestinais (DII) são caracterizadas por um processo de inflamação crônica do trato gastrointestinal (TGI). Sua etiologia ainda não está completamente estabelecida, mas parece envolver a interação entre fatores genéticos, fatores associados à microbiota intestinal, fatores do sistema imunológico e fatores ambientais. Apresentam curso clínico variável, sendo marcadas por períodos de atividade inflamatória e de remissão e são representadas pela retocolite ulcerativa (RCU) e doença de Crohn (DC). A RCU se caracteriza pela inflamação contínua da mucosa do reto e cólon, enquanto a DC é uma inflamação transmural e granulomatosa da mucosa do intestino e pode acometer qualquer porção do trato gastrointestinal da boca ao ânus. As regiões mais frequentemente afetadas são o íleo (porção terminal), cólon e região perianal, sendo que as lesões podem ocorrer de forma não contínua, observando-se áreas afetadas entremeadas por mucosa sadia (HART e NG, 2015; MAGRO et al., 2017; BAUMGART e SANDBORN, 2012).

Na DC os principais sinais e sintomas da doença ativa incluem diarreia crônica, dor abdominal, perda de peso, febre e sangramento retal. A diarreia crônica é o sintoma mais comum e uma modificação na consistência das fezes por período acima de seis semanas pode ser um critério adequado para diferenciação da diarreia autolimitada causada por infecção. Dor abdominal e perda de peso são observadas em cerca de 60 a 70% dos pacientes antes do diagnóstico. As manifestações clínicas variam de acordo com a localização e comportamento da doença (VAN ASSCHE et al., 2010; LICHTENSTEIN, HANAUER, SANDBORN, 2009).

A DC apresenta também manifestações extraintestinais (MEI), que ocorrem em 6% a 47% dos pacientes. As MEI mais comuns são as articulares (artrites periféricas e espondilite anquilosante), as dermatológicas (eritema nodoso e pioderma gangrenoso), oftalmológicas (uveíte) e hepáticas (colangite esclerosante primária). Algumas estão relacionadas com o aumento da atividade inflamatória intestinal, como artrites e eritema nodoso e outras seguem um curso independente e são

consideradas como doenças autoimunes associadas, como a espondilite anquilosante. Outras manifestações menos frequentes podem acometer pulmões, pâncreas e sistema vascular (DANESE et al., 2005, VAVRICKA et al., 2015).

Para a classificação fenotípica da DC utiliza-se a classificação de Montreal que considera a idade de diagnóstico, a localização (ileal, colônica, ileocolônica e/ou TGI superior isolada) e comportamento da doença (não estenosante/ não penetrante, estenosante, penetrante e/ou perianal). Os pacientes podem apresentar um ou mais fenótipos durante o curso da doença, sendo essa classificação importante para descrever as características principais da doença e sua evolução, auxiliando na conduta clínica (SATSANGI et al., 2006).

A DC não apresenta cura clínica ou cirúrgica, apresentando períodos de remissão e de doença ativa. A remissão ocorre quando o indivíduo é assintomático e não há sinais de inflamação, não existindo resíduos de doença ativa, podendo ser alcançada com o tratamento medicamentoso ou cirúrgico. A remissão pode ser mantida por dias, meses ou anos até que o indivíduo apresente recidivas e volte a manifestar sintomas da doença ativa (LICHTENSTEIN, HANAUER, SANDBORN, 2009).

A avaliação da atividade da doença e diferenciação entre doença ativa e remissão pode ser feita por meio do Índice de Harvey-Bradshaw (IHB) (Tabela 1). Esse índice apresenta uma boa correlação com o Índice de Atividade da Doença de Crohn (IADC), considerado como padrão ouro para a caracterização dos estágios da doença, porém apresenta a vantagem de ser mais simples de ser utilizado, pois exige cálculos menos complexos e menor período de observação. No Brasil, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da DC preconiza esse índice como forma de avaliação da atividade da doença. Pacientes com $IHB \leq 4$ são considerados em remissão, IHB igual a 5,6 ou 7 possuem atividade leve e costumam ser atendidos em ambulatório, valores de 8 a 16 indicam atividade moderada e acima de 16 doença grave/fulminante. Ao avaliar a evolução da doença com base nesse índice, considera-se como resposta clínica significativa a redução de 3 pontos

ou mais na escala IHB, que equivale a redução no IADC igual ou superior a 100 pontos (BRASIL, 2014a, VERMEIRE et al., 2010).

Tabela 1: Índice de Harvey-Bradshaw

VARIÁVEL	DESCRIÇÃO	ESCORE
1	Bem-estar geral	0 = muito bem 1 = levemente comprometido 2 = ruim 3 = muito ruim 4 = péssimo
2	Dor abdominal	0 = nenhuma 1 = leve 2 = moderada 3 = intensa
3	Número de evacuações líquidas por dia	1 ponto por cada evacuação
4	Massa abdominal	0 = ausente 1 = duvidosa 2 = definida 3 = definida e dolorosa
5	Complicações	1 por item: • Artralgia • Uveíte • Eritema nodoso • Úlceras aftosas • Pioderma gangrenoso • Fissura anal • Nova fístula • Abscesso
Total		Soma dos escores das variáveis de 1 a 5

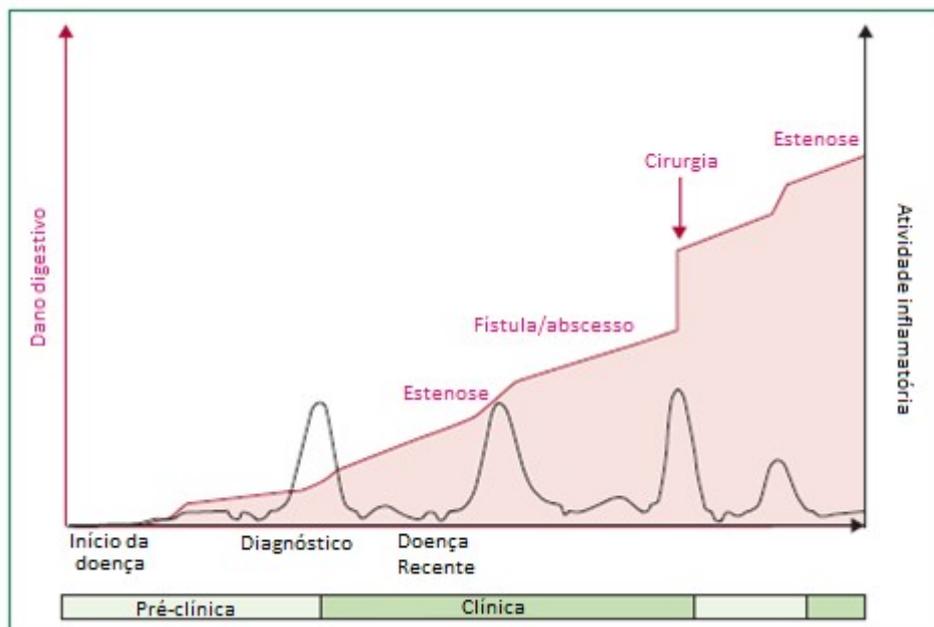
Fonte: Brasil, 2014a.

A DC apresenta curso clínico variável e devido ao seu caráter progressivo o paciente pode apresentar complicações ao longo dos anos. As principais complicações envolvem estenose intestinal, fístulas e abscessos, que em alguns casos podem necessitar de tratamento cirúrgico (WILKINS, JARVIS, PATEL, 2011).

Dados de base populacional demonstraram que adultos com DC apresentam complicações intestinais em um período de 20 anos após o diagnóstico e que 50% passam por algum tipo de cirurgia dentro de 10 anos (PEYRIN-BIROULET et al., 2010).

Pariente e colaboradores (2011), ao propor o desenvolvimento de uma escala para avaliar o dano digestivo cumulativo da DC, produziram um gráfico representativo da evolução deste e da variação da atividade inflamatória ao longo da sua progressão (Figura 1). Esse gráfico permite visualizar a história natural da doença, com suas complicações, períodos de remissão e recidivas.

Figura 1 - Progressão do dano digestivo e atividade inflamatória em indivíduo com doença de Crohn.



(Adaptado de Pariente et al., 2010).

1.2 Epidemiologia

A incidência das DII apresenta variação entre regiões geográficas, sendo mais comuns em regiões industrializadas do que em não-industrializadas. Dessa forma, verifica-se uma maior ocorrência em países desenvolvidos como os da América do Norte e oeste da Europa. No entanto, existem relatos de aumento da incidência e

prevalência em regiões consideradas de baixa incidência como Ásia, leste e sul europeu, África e América Latina (BURISH et al., 2013; LOFTUS, 2004).

A DC frequentemente se manifesta no final da adolescência e início da vida adulta, sendo o pico de manifestação entre 20 e 30 anos, observando um pico menor em indivíduos acima dos 50 anos (FEUERSTEIN e CHEIFETZ, 2017). A DC também pode acometer crianças, sendo a idade média de início dos sintomas aos 15 anos (CUFFARI, 2009). Não se observa diferença significativa de ocorrência entre homens e mulheres. Por ser uma doença crônica, de caráter progressivo e que acomete indivíduos no ápice da idade produtiva, gera custos elevados para o paciente, para o sistema de saúde e para a sociedade. (MOLODECKY, 2012, STANGE et al., 2006)

Na Europa a incidência e prevalência da DC variam de 0,5 a 10,6 casos por 100.000 pessoa-ano e 1,5 a 213 por 100.000, respectivamente, enquanto que na América do Norte a incidência está entre 0 a 20,2 por 100.000 e a prevalência de 16,7 a 318 por 100.000 (BURISH et al., 2013; MOLODECKY, 2012).

No Brasil, dados da região centro-oeste do estado de São Paulo, demonstraram um aumento da incidência e prevalência das DII no período de 2001 – 2005, sendo a incidência e prevalência da DC no período estudado de 3,50 e 5,65/100.000 habitantes, respectivamente (VICTORIA, SASSAKI e NUNES, 2009). Estudo realizado em hospital universitário da região sudeste brasileira, demonstrou que num período de 20 anos foram admitidos 126 novos casos de DC. Ao longo dos anos observou-se um aumento da incidência de DC, sendo registrados 17 casos novos no primeiro quinquênio e 46 no último quinquênio (SOUZA et al., 2002). Apesar da escassez de dados epidemiológicos, os dados brasileiros sugerem um aumento da prevalência e incidência da DC no país, conforme tem ocorrido em outros países em desenvolvimento, o que provavelmente pode ser atribuído às mudanças no estilo de vida e aumento da industrialização (SAFARPOUR, HOSSEINI, MEHRABANI, 2013).

1.3 Diagnóstico

Devido à heterogeneidade de manifestações, que são semelhantes a da RCU e outras doenças que afetam o TGI, os diferentes fenótipos da DC, o seu diagnóstico é complexo não existindo um padrão ouro a ser adotado (STANGE et al., 2006).

O diagnóstico é obtido a partir da combinação da análise de dados clínicos (anamnese, exame físico e proctológico completo), exames endoscópicos, de imagem, laboratoriais e histológicos. É importante o diagnóstico diferencial de doenças intestinais não infecciosas, como síndrome do intestino irritável, bem como de infecções intestinais que apresentam quadro clínico semelhante ao da DC. No caso da colite de Crohn é necessária a diferenciação da retocolite ulcerativa (BAUMGART e SANDBORN, 2012; HABR-GAMA et al., 2011).

Na análise dos dados clínicos deve ser considerado como ocorreu o início dos sintomas, o histórico de infecções intestinais recentes, sinais clínicos como desnutrição, palidez cutâneo-mucosa, dor e massa abdominal (BAUMGART e SANDBORN, 2012; HABR-GAMA et al., 2011).

Entre os exames laboratoriais, proteína C reativa (PCR) e velocidade de hemossedimentação (VHS) são utilizados para avaliação da inflamação intestinal e atividade da doença. O exame para detecção de calprotectina fecal tem sido muito utilizado para o diagnóstico de DII uma vez que a calprotectina, uma proteína ligada ao cálcio e zinco, é liberada pelos neutrófilos no intestino na presença de inflamação da mucosa sendo excretada nas fezes. A detecção de calprotectina permite o diagnóstico diferencial das DII com a síndrome do intestino irritável e estudos recentes tem demonstrado sua utilidade em diferenciar doença ativa e inativa (WALSHAM e SHERWOOD, 2016; LANGHORST et al., 2008; SIPPONEN et al., 2008).

Colonoscopia com ileonoscopia e com biópsias é o procedimento de primeira linha para diagnosticar DC, pois permite visualizar o aspecto das duas regiões mais acometidas pela doença, identificar ulcerações e fístulas, bem como coletar material para análise. Além disso, permite a diferenciação entre DC e RCU, uma vez que na

DC é observada a presença de lesões saltitantes, enquanto que na RCU há o acometimento contínuo do cólon e reto (WILKINS, JARVIS, PATEL, 2011; STANGE et al., 2006). A análise histológica das biópsias permite a confirmação do diagnóstico pela observação de atividade inflamatória, além do diagnóstico diferencial com RCU e câncer. Endoscopia é recomendada para avaliar acometimento do trato gastrointestinal superior e a cápsula endoscópica também pode ser utilizada, exceto em indivíduos com presença de fístulas, a fim de evitar sua retenção (WILKINS, JARVIS, PATEL, 2011).

Para a confirmação da localização e extensão da doença são utilizados exames de imagem como tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética nuclear (RMN), contrastados ou não. TC e RMN possuem alta precisão para detecção de complicações como fístulas e abscessos. A ultrasonografia não é um bom método para identificar a extensão da doença, mas sua característica não-ionizante a torna adequada para a avaliação inicial da doença em população jovem. (STANGE et al., 2006).

1.4 Tratamento

O tratamento da CD baseia-se na indução da remissão da doença e a estabilização desse estado pelo uso de medicamentos, isto é, a utilização de uma terapia de manutenção. O foco do tratamento é manter o indivíduo em remissão com o objetivo de reduzir danos e incapacidades a longo prazo e melhorar a qualidade de vida (JUILLERAT, 2009). A escolha do tratamento depende da localização, atividade e comportamento da doença, bem como das complicações associadas a ela. A estratégia terapêutica é individualizada de acordo com a resposta sintomática e tolerância ao tratamento (DIGNASS et al., 2010; LICHTENSTEIN, HANAUER, SANDBORN, 2009).

O tratamento da DC contempla intervenções farmacológicas, tratamento cirúrgico e mudanças no estilo de vida, que incluem entre outras medidas a modificação dos hábitos alimentares e adoção de medidas para reduzir o estresse, que auxiliam na redução dos sintomas. Os pacientes tabagistas devem ser orientados a parar de

fumar, pois o tabagismo contribui para o agravamento do curso da doença (BAUMGART e SANDBORN, 2012).

1.4.1 Tratamento farmacológico

No tratamento farmacológico são utilizados aminossalicilatos, corticosteróides, imunossupressores, agentes biológicos (anticorpos monoclonais) e antimicrobianos.

Aminossalicilatos

Os aminossalicilatos têm sido utilizados há décadas no tratamento da DC com atividade leve a moderada. O exato mecanismo de ação dos aminossalicilatos nas DII está relacionado à sua potencial atividade anti-inflamatória. (HANUNER, 2004). Os fármacos desse grupo utilizados no tratamento da DC são a sulfassalazina e mesalazina.

A sulfassalazina é um fármaco oral, liberado no trato gastrointestinal distal. Só é absorvida no cólon onde o fármaco sofre a ação da enzima azoredutase, dando origem a sulfapiridina e mesalazina (ácido 5- aminossalicílico), sendo este último o princípio ativo responsável pela sua ação (GRUPO DE ESTUDOS DA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL DO BRASIL, 2010). É recomendada para o tratamento inicial da DC leve a moderada colônica ou ileocolônica em doses de 2 a 6 g por dia (LICHTENSTEIN, HANAUER, SANDBORN, 2009).

A mesalazina é o princípio ativo da sulfassalazina sem a presença de sulfapiridina que é a substância responsável pelos principais efeitos adversos da sulfassalazina. Os comprimidos de mesalazina apresentam diferentes formulações que possibilitam a sua liberação no decorrer de todo o trato gastrintestinal, no íleo proximal e distal ou no cólon (HANAUER, 2004). Pacientes com DC colônica ou ileocolônica intolerantes a sulfassalazina pelo desenvolvimento de reações alérgicas e efeitos adversos graves, podem utilizar mesalazina na dose de 3,2 – 4 g por dia (LICHTENSTEIN, HANAUER, SANDBORN, 2009).

Antibióticos

Existem evidências de que as bactérias da microbiota intestinal desempenham papel importante na patogenia da DC, o que fornece uma base teórica para a utilização de antimicrobianos no tratamento da doença (LAL e STEINHART, 2006). O mecanismo de ação dos antibióticos na DC envolve redução da concentração de bactérias luminais e aderidas à mucosa, a eliminação seletiva de espécies bacterianas agressivas e redução da invasão tecidual. Alguns antibióticos também possuem ação imunossupressora (SCRIBANO, e PRANTERA, 2013). Também podem ser utilizados para tratar complicações da DC como os abscessos e potenciais infecções no pós-operatório (NITZAN, 2016).

Metronidazol e ciprofloxacino são os antibióticos mais estudados e utilizados na DC. Pacientes com doença colônica alcançam maiores benefícios com o uso de antibióticos provavelmente devido à maior concentração de bactérias na região. (SCRIBANO, e PRANTERA, 2013).

O uso de metronidazol em altas doses, 20mg/Kg, é recomendado para a prevenção de recorrência pós-operativa após ressecção intestinal, com efetividade significativa. Metronidazol e ciprofloxacino em monoterapia ou associados, são recomendados para o tratamento de doença perianal e fístulas (SCRIBANO, e PRANTERA, 2013; LICHTENSTEIN et al, 2009).

Corticosteróides

Os corticosteróides suprimem a resposta inflamatória e a resposta imunológica, apresentando potencial para o tratamento da DC (TRIANAFILLIDIS, MERIKAS, GEORGOPOULOS, 2011). São efetivos em induzir a remissão da doença, podendo ser usados na forma oral ou intravenosa. Pacientes com pouca ou nenhuma resposta após a introdução da terapia inicial com aminossalicilatos ou com doença moderada a grave, devem utilizar prednisona por via oral, na dose de 40-60 mg por dia, até cessação dos sintomas (HABR-GAMA, 2011; LICHTENSTEIN, HANAUER, SANDBORN, 2009).

Pacientes com doença grave a fulminante ou que não responderam a terapia oral, podem necessitar de corticosteróide intravenoso (hidrocortisona 300-400mg por dia ou metilprednisolona 60mg por dia. O uso prolongado de corticosteróides, por via oral ou intravenosa, não é recomendado devido à ocorrência de efeitos adversos como osteoporose, retardo de crescimento em crianças, complicações oftalmológicas, como glaucoma e catarata, aumento do risco de infecções, dentre outros. Em geral, corticosteróides devem ser usados na menor dose efetiva e pelo menor tempo possível. (IRVING, 2007).

Imunossupressores

Imunossupressores utilizados na DC incluem as tiopurinas 6-mercaptopurina (6-MP) e azatioprina (AZA), metotrexato (MTX) e ciclosporina (CSA).

O mecanismo de ação da 6-MP e AZA envolve a incorporação do metabólito ativo, o nucleotídeo 6-tioguanina (6-TGN), ao DNA das células, inibindo a síntese protéica e resultando na inibição da proliferação dos linfócitos. Outro mecanismo de ação é a indução do apoptose de células T pela modulação da sinalização celular Rac-1. A AZA é metabolizada em 6-MP que em seguida, através da ação da enzima tiopurinametiltransferase (TPMT) é convertido em 6-TGN, metabólito responsável pela ação (ZENLEA e PEPPERCORN, 2014; DIGNASS et al., 2010).

AZA 2 a 2,5 mg/ kg/dia ou 6-MP 1 a 1,5 mg/kg/dia, por via oral, é o tratamento de escolha na ocorrência de corticodependência ou refratariedade à corticoterapia. As tiopurinas possuem início de ação lento, sendo eficazes em induzir remissão após 16 semanas de uso. AZA e 6-MP em monoterapia ou associada à terapia anti-TNF- α é eficaz também na manutenção da remissão (HABR-GAMA et al., 2011; DIGNASS et al., 2010).

Em pacientes com atividade aumentada da TPMT, ocorre redução da formação da 6-TGN e aumento dos níveis de 6-metilmercaptopurina, resultando respectivamente em redução da eficácia e maior risco de hepatotoxicidade. Em caso de não resposta a azatioprina, após 10 semanas de uso em doses adequadas, recomenda-se

associar alopurinol, um inibidor da xantina oxidase capaz de desviar o metabolismo da azatioprina para a produção de 6-tioguanina, com redução de 50% na dose de azatioprina (BRASIL, 2014a). Reações adversas dose independente das tioguaninas incluem náuseas, febre, mialgia, pancreatites e supressão da medula óssea. Geralmente ocorrem no início do tratamento e desaparecem com a retirada dos medicamentos (HART e NG, 2015; ZENLEA e PEPPERCORN, 2014).

O metotrexato (MTX) é um antagonista do ácido fólico que atua inibindo a diidrofolato redutase gerando a interrupção da síntese de DNA e consequentemente inibindo interleucina IL-1 e suprimindo linfócitos (ZENLEA e PEPPERCORN, 2014). Assim como as tiopurinas, é recomendado para indução da remissão em pacientes corticóide-dependentes na dose de 25 mg intramuscular, semanalmente e, na terapia de manutenção da remissão, 15 mg intramuscular semanalmente. Geralmente é reservado para o tratamento da DC refratária ou intolerante à tiopurinas. Os efeitos adversos incluem náusea, vômito, diarreia e estomatites. O MTX é teratogênico sendo contraindicado na gravidez (DIGNASS, et al., 2010).

A ciclosporina tem indicação limitada no tratamento da DC. Não existem estudos controlados sobre a sua utilização para DC, mas alguns autores indicam o seu uso por via intravenosa, 2-4 mg/kg/dia como alternativa para evitar ou retardar a necessidade de um procedimento cirúrgico urgente (BRASIL, 2014a; DIGNASS et al., 2010).

Medicamentos biológicos

Os medicamentos biológicos representam o mais recente avanço no tratamento da DC. Desde 1998, quando o infliximabe foi aprovado nos Estados Unidos para tratamento da DC, vem crescendo o uso de biológicos no tratamento da doença e novos biológicos foram aprovados para DC nos últimos anos.

Entre os biológicos utilizados na DC temos anticorpos monoclonais que atuam inibindo o fator de necrose tumoral (anti-TNF- α), que são infliximabe, adalimumabe e certolizumabe pegol e, os anticorpos antagonistas de integrinas, representado pelo vedolizumabe.

Os agentes biológicos anti-TNF- α têm demonstrado efetividade no tratamento da DC na indução e remissão da doença, especialmente em pacientes com doença grave refratária a corticosteróides e Imunossupressores (HART e NG, 2015; DIGNASS et al., 2010).

O Infliximabe é um anticorpo Imunoglobulina G1(IgG1) monoclonal composto por 75% de anti-TNF- α humano e 25% de anti-TNF- α sintético, de administração intravenosa, enquanto adalimumabe é anticorpo IgG1 monoclonal 100% humano, administrado por via subcutânea. Ambos atuam ligando-se ao TNF- α circulante e de membrana inibindo a sua ação inflamatória e promovendo a apoptose de células T ativadas produtoras de TNF- α (TRIANAFILLIDIS, MERIKAS, GEORGOPOULOS, 2011).

O infliximabe é utilizado na dose de 5mg/kg nas semanas 0, 2 e 6 para terapia de indução da remissão e na mesma dose a cada oito semanas como terapia de manutenção. A terapia de indução com adalimumabe consiste em dose inicial de 160mg seguida por 80 mg 15 dias depois, seguindo para a terapia de manutenção com 40mg a cada 15 dias. A via de administração influencia na frequência de administração e efeitos adversos. Administração intravenosa (infliximabe) pode resultar em reações adversas imediatas ou tardias, que reduzem ou desaparecem com a diminuição da velocidade de infusão ou administração de anti-histamínicos ou corticosteróides. Administração subcutânea está associada com dor no local da injeção. A via de administração, portanto é um fator que influencia na escolha da terapia biológica a ser utilizada (DIGNASS et al., 2010).

O certolizumabe pegol, diferentemente dos adalimumabe e infliximabe, não possui a região do fragmento cristalizado (Fc), que normalmente está presente nos anticorpos. Devido a isso, o certolizumabe não fixa o complemento ou causa citotoxicidade in vitro anticorpo-dependente mediada por células (CIMZIA, 2016). A conjugação de uma molécula de polietilenoglicol (PEG) à sua estrutura melhora o seu perfil farmacocinético e estudos em animais tem indicado que isso favorece a distribuição no tecido inflamado. Estudos sugerem que o certolizumabe não difere dos outros agentes anti-TNF- α em eficácia clínica, mas possui um melhor perfil de

tolerabilidade. (SCHREIBER, 2011). O certolizumabe pegol é administrado por via subcutânea com dose de indução para adultos de 400 mg nas semanas 0, 2 e 4 e dose de manutenção de 400mg a cada quatro semanas (CIMZIA, 2016).

O vedolizumabe, antagonista de integrinas, é um anticorpo monoclonal humanizado, que se liga especificamente à integrina $\alpha 4\beta 7$, que é expressada em linfócitos T auxiliares alojados no intestino. Foi aprovado pelo FDA (*Food and Drug Administration*) em 2014 e na ANVISA em 2015 (HA e KORNBLUTH, 2014). Ao se ligar à integrina $\alpha 4\beta 7$, o vedolizumabe inibe seletivamente a adesão destas células à molécula-1 de adesão da célula de adressina da mucosa (MAdCAM-1), expressada principalmente nas células endoteliais do intestino e representa um papel crítico no alojamento de linfócitos T nos tecidos do trato gastrointestinal. O medicamento é administrado por infusão intravenosa, sendo a dose recomendada de 300 mg nas semanas 0, 2 e 6 como terapia de indução, seguida por 300mg a cada 8 semanas. (ENTYVIO, 2016).

1.4.2 Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico da DC tem como objetivo melhorar os sintomas e preservar o comprimento intestinal e sua função absorptiva. Cerca de 70% dos pacientes com DC necessitarão passar por algum procedimento cirúrgico em algum momento durante a sua vida (MOREIRA, 2012).

A indicação de cirurgia ocorre principalmente por falha do tratamento medicamentoso e por complicações da doença, como fístulas, abscessos, perfurações, hemorragias, obstruções, megacólon tóxico, retardo de crescimento e manifestações extraintestinais (PARRAY et al., 2011).

Os procedimentos cirúrgicos mais comumente realizados incluem ressecção intestinal e drenagem de abscessos (WILKINS, JARVIS, PATEL, 2011).

1.5 Tratamento da DC no Sistema Único de Saúde

Os medicamentos utilizados no tratamento da DC são disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) por meio do Componente Básico e Componente Especializado da Assistência Farmacêutica sendo as linhas de cuidado definidas nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde (BRASIL, 2010).

1.5.1 Componente Especializado da Assistência Farmacêutica

O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) é uma estratégia de acesso a medicamentos no âmbito do SUS, que busca a garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde.

O CEAF Foi aprovado e regulamentado pela Portaria nº 2981 de 26 de novembro de 2009. Até março de 2010, quando esta portaria entrou em vigor, era denominado Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional e de 2002 a 2009 era denominado Programa de Medicamentos Excepcionais (BRASIL, 2014b).

A portaria nº 1.554 de 30 de julho de 2013, dispõe sobre as regras de financiamento e execução do CEAF e estabelece a divisão dos medicamentos em três grupos conforme características, responsabilidades e formas de organização distintas (BRASIL, 2013). O resumo dessa divisão é apresentado no quadro 1.

Os medicamentos do Grupo 1 são divididos em 1A e 1B, sendo que no grupo 1A a aquisição é realizada de forma centralizada pelo Ministério da Saúde e os medicamentos são fornecidos às Secretarias de Saúde dos Estados e Distrito Federal que ficam responsáveis pela programação, armazenamento, distribuição e dispensação, enquanto que no grupo 1B, os medicamentos são financiados pelo Ministério da Saúde mediante transferência de recursos financeiros para aquisição pelas Secretarias de Saúde dos Estados e Distrito Federal.

Quadro 1 - Grupos de medicamentos do CEAF, características e fonte de financiamento.

Grupo	Responsabilidade pelo Financiamento	Características
Grupo 1	Ministério da Saúde	Medicamentos para doenças com maior complexidade de tratamento, que apresentam refratariedade ou intolerância a primeira e/ou a segunda linha de tratamento; representam elevado impacto financeiro para o CEAF e por aqueles que se incluem em ações de desenvolvimento produtivo no complexo industrial da saúde.
Grupo 2	Secretarias de Saúde dos Estados e Distrito Federal	Medicamentos para doenças com menor complexidade de tratamento em relação ao Grupo 1; que apresentam refratariedade ou intolerância a primeira linha de tratamento.
Grupo 3	Secretarias de Saúde dos Municípios e Distrito Federal	Medicamentos constantes no Componente Básico da Assistência Farmacêutica e indicados pelos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, como a primeira linha de cuidado para o tratamento das doenças contempladas pelo CEAF.

Fonte: Brasil, 2010.

A execução do CEAF envolve as etapas de solicitação, avaliação, autorização, dispensação e renovação da continuidade do tratamento (BRASIL, 2013). O procedimento de solicitação e renovação da continuidade do tratamento pode ser realizada pelo paciente ou seu responsável nas unidades públicas definidas pelo gestor estadual. Devem ser apresentados documentos oficiais de identificação do paciente, documentos solicitados no PCDT da doença e o Laudo para Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (LME) (BRASIL, 2010).

Os documentos apresentados são avaliados e o deferimento ocorre quando a solicitação preenche os critérios definidos no PCDT da doença e ocorre a emissão uma Autorização de Procedimento de Alta Complexidade (APAC) autorizando o fornecimento do medicamento (BRASIL, 2010).

As informações do fornecimento de medicamentos são enviadas mensalmente pelas Secretarias Estaduais de Saúde ao Departamento de Informática do SUS (DATASUS), via APAC. Os dados são registrados no Sistema de Informação Ambulatorial (SIA-SUS) (BRASIL, 1999).

1.5.2 Medicamentos para DC

Os medicamentos disponibilizados pelo SUS para tratamento da DC contemplam as cinco classes descritas na literatura: aminossalicilatos, corticosteróides, imunossupressores, agentes biológicos anti-TNF- α e antimicrobianos. (BRASIL, 2014a).

Segundo o PCDT da DC vigente, publicado pela Portaria SAS/MS nº 966, de 2 de outubro de 2014, os medicamentos disponibilizados para DC e suas formas de apresentação são:

- Sulfassalazina: comprimido de 500 mg
- Mesalazina: comprimido de 400, 500 e 800 mg
- Hidrocortisona: solução injetável (IV) de 100 e 500 mg
- Prednisona: comprimido de 5 e 20 mg
- Metilprednisolona: solução injetável (IV) 500 mg
- Metronidazol: comprimido de 250 e 400 mg
- Ciprofloxacino: comprimido de 500 mg
- Azatioprina: comprimido de 50 mg
- Metotrexato: solução injetável (IM) de 50 mg
- Ciclosporina: solução injetável (IV) ampola de 50 mg/mL
- Infliximabe: solução injetável 100 mg (IV)
- Adalimumabe: seringas pré-preenchidas com 40 mg (SC)
- Alopurinol: comprimidos de 100 e 300 mg

Em relação à classe farmacológica e ao grupo do CEAF, esses medicamentos estão divididos conforme apresentado no quadro 2.

A metilprednisolona e ciclosporina por serem medicamentos de uso hospitalar fazem parte dos procedimentos hospitalares (BRASIL, 2014a).

Quadro 2 - Medicamentos para DC conforme classe farmacológica e grupo de financiamento.

Classe Farmacológica	Medicamento	Grupo de financiamento
Aminossalicilatos	Sulfassalazina	Grupo 2
	Meslazina	Grupo 2
Corticosteróides	Prednisona	Grupo 3
	Hidrocortisona	Grupo 3
	Metilprednisolona	Grupo 2
Imunossupressores	Azatioprina	Grupo 2
	Metotrexato	Grupo 2
	Ciclosporina	Grupo 2
Anticorpos monoclonais Anti-TNF- α	Adalimumabe	Grupo 1A
	Infliximabe	Grupo 1A
Antimicrobianos	Ciprofloxacino	Grupo 3
	Metronidazol	Grupo 3

Fonte: Brasil, 2013.

O primeiro PCDT para DC foi publicado em 2002, sendo publicadas outras duas versões em 2010 e 2014. Nesse período ocorreram algumas mudanças como a exclusão de alguns medicamentos e a inclusão de outros (BRASIL, 2002; BRASIL, 2010b, BRASIL, 2014a).

As principais mudanças ocorreram no protocolo de 2010, quando foram excluídas a talidomida e 6-mercaptopurina e incluídos metilprednisolona e adalimumabe. Nesse mesmo ano, antes da atualização do PCDT, o ciprofloxacino foi retirado do CEAF e passou a ser disponibilizado pelo componente básico. Em 2014 foram mantidos todos os medicamentos já padronizados e incluída a indicação do alopurinol (componente básico) como adjuvante no tratamento com azatioprina após ausência de resposta em 10 semanas de tratamento, uma vez que este proporciona um aumento da ação do metabólito ativo da azatioprina. Em 2015, foi publicada a decisão de exclusão da mesalazina nas apresentações de enema e supositório para o tratamento da DC, mantendo-se apenas as apresentações orais do medicamento (BRASIL,2015).

1.6 Custos do tratamento da DC

Estudos de análise de custo tem evidenciado o significativo impacto econômico da DC. Uma revisão sistemática de estudos que avaliaram custos da DC, entre 2000 e 2013, na Europa e Estados Unidos, demonstrou custos anuais diretos em saúde variando entre US\$18.022 e US\$18.932 por paciente, nos Estados Unidos e, entre €2.898 e €6.960 por paciente na Europa. Verificou-se também um impacto significativo da DC no trabalho e na eficácia no local de trabalho, com múltiplos estudos demonstrando que a DC resulta em períodos prolongados de absenteísmo, gerando impactos para a sociedade com a perda de produtividade (FLOYD et al., 2015).

A alta prevalência em algumas regiões, principalmente nos países desenvolvidos, bem como o crescimento da incidência em outras áreas de baixa prevalência (KAPLAN e NG, 2016), sinalizam um crescimento nos gastos com a DC pelo mundo.

Uma análise dos estudos que avaliaram custos com a DC, nas últimas décadas, revelou que os custos com o tratamento foram modificados com a introdução dos medicamentos biológicos no tratamento da doença, sendo possível distinguir os dois períodos distintos ao abordar os custos com as DII, a era pré-terapia com biológicos e a era pós-biológicos. Diversos estudos realizados antes da utilização dos biológicos revelaram que as hospitalizações representavam os maiores custos do tratamento, com grande destaque para os procedimentos cirúrgicos, além de demonstrarem que os pacientes que passaram por cirurgias, tinham mais probabilidade de serem hospitalizados novamente. Por outro lado, estudos realizados a partir da última década evidenciaram que o uso de biológicos aumentou o custo com medicamentos, mas diminuíram os custos associados a hospitalizações e cirurgias em comparação com estudos do final dos anos 1990 (COEHN, 2010).

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Analisar os gastos públicos com medicamentos, serviços ambulatoriais e hospitalares no tratamento da DC, dos pacientes atendidos pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) com diagnóstico de DC, no Brasil, no período entre 2000 e 2014.

2.2 Objetivos Específicos

- Descrever e analisar o perfil demográfico e clínico dos usuários de medicamentos do CEAF para DC.
- Descrever e analisar os gastos do Sistema Único de Saúde com tratamento da DC considerando medicamentos do CEAF, serviços ambulatoriais e hospitalares.

3. MÉTODOS

3.1 Fonte dos dados

Foi utilizado o banco de dados da Base Nacional de Usuários de Medicamentos do Componente Especializado do SUS, formada a partir dos registros existentes no banco de dados do subsistema de Procedimentos de Alta Complexidade (APAC) do Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA/SUS), de dados de Autorização de Internação Hospitalar (AIH) do Sistema de Informações Hospitalares (SIH/SUS) e do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM).

A construção da base foi realizada por meio do método de linkage determinístico-probabilístico, o qual utilizou variáveis comuns às bases de dados, como CPF, nome completo, sexo e data de nascimento para obter um registro único por paciente, unificando assim as informações do SIA e SIH e SIM (QUEIROZ et al., 2010).

3.2 Desenho

Coorte histórica de âmbito nacional, dos usuários atendidos pelo CEAF para tratamento da DC.

3.3 Período do estudo

O estudo considerou o período de janeiro de 2000 a dezembro de 2014.

3.4 Seleção dos Participantes

A população do estudo foi composta pelos pacientes que utilizaram medicamentos para DC pelo CEAF, no período entre 2000 e 2014. Os pacientes foram selecionados conforme os seguintes critérios:

- **Inclusão:**

I) usuários que receberam um ou mais dos seguintes medicamentos para o tratamento da DC pelo CEAF: adalimumabe, azatioprina, ciclosporina, ciprofloxacino, infliximabe, mesalazina, metilprednisolona, metotrexato, sulfassalazina;

II) que apresentaram os seguintes diagnósticos de acordo com a décima revisão da classificação internacional de doenças (CID-10): K50 – Doença de Crohn [enterite regional], K50.0 - Doença de Crohn do intestino delgado, K50.1 - Doença de Crohn do intestino grosso, K50.8 - Outra forma de Doença de Crohn, K50.9 – Doença de Crohn de localização não especificada, M07.4 -Artropatia na doença de Crohn (enterite regional);

III) que entraram no programa no período de janeiro/2000 a dezembro/2013;

IV) que apresentavam idade entre 10 e 100 anos na entrada do estudo;

V) que tiveram no mínimo 12 meses de utilização de medicamento.

Foi considerada a menor data de cobrança de APAC como início do tratamento e a maior data no período como término do uso do medicamento. Para o tempo total de acompanhamento, considerou-se como data de saída da coorte, a maior data do registro de cobrança para o paciente no SIA ou SIH.

- **Exclusão:**

I) pacientes com idade inferior a 10 anos e superior a 100 anos;

II) usuários que utilizaram os medicamentos adalimumabe, azatioprina, ciclosporina, ciprofloxacino, infliximabe, mesalazina, metilprednisolona, metotrexato , sulfassalazina; para código CID-10 diferentes dos supracitados.

3.5 Variáveis do estudo

Foram consideradas as seguintes categorias de variáveis:

I) Variáveis respostas:

- Gasto total no período de acompanhamento por categoria de recursos de saúde: medicamentos para DC, outros medicamentos, outros procedimentos ambulatoriais, hospitalizações e exames de diagnóstico e monitoramento;
- Gasto médio anual por paciente

Os gastos individuais com cada procedimento foram obtidos a partir dos valores registrados na base AIH/SIH e na base APAC/SIA para cada paciente. Para o cálculo do gasto com medicamentos, considerou-se os preços registrados nas aquisições públicas no período do estudo.

O gasto médio anual foi obtido pela soma dos gastos individuais com cada procedimento em cada ano de acompanhamento e dividido pelo número de anos de acompanhamento.

Os gastos médios foram estratificados por ano de acompanhamento e descritos de acordo com as variáveis explicativas.

Os valores monetários foram convertidos para dólar americano utilizando-se a taxa de conversão de paridade de poder de compra (Purchasing Power Parities – PPP), para cada ano calendário do período.

II) Variáveis explicativas:

- Demográficas: sexo, idade (média e faixa-etária), região de residência (norte, nordeste, sul, sudeste e centro-oeste) e período de início de tratamento (2000-2004, 2005-2009, 2010-2014);

- Clínicas: diagnóstico no início do tratamento e causas de óbito segundo a CID-10 e comorbidades;
- Medicamentos: medicamentos do CEAF utilizados no início do tratamento descritos pelo nome do seu princípio ativo e classe terapêutica;

As comorbidades foram identificadas e definidas segundo a classificação de Elixhauser e sua atualização conforme CID-10 proposta por Quan et. Al (ELIXHAUSER et. al, 1998; QUAN et. al, 2005).

3.6 Análise dos dados

Os dados foram analisados na perspectiva do Sistema Único de Saúde.

I) Análise descritiva dos dados

- Variáveis categóricas: correspondem às variáveis sociodemográficas, clínicas e medicamentos. A análise foi realizada por distribuições de frequências.
- Variáveis contínuas: correspondem ao gasto total e gastos individuais. O gasto total foi descrito de acordo com as categorias de recurso de saúde e estratificado por ano de acompanhamento. Os gastos individuais foram descritos com base em medidas de tendência central (média) e estratificado por período de seguimento.

II) Análise estatística

Foram realizadas análise univariada e multivariada utilizando um modelo de regressão linear para avaliar a relação entre as variáveis sociodemográficas e clínicas e o gasto médio anual por paciente.

Na análise univariada, considerou-se $p \leq 0,20$ para determinar quais variáveis seriam incorporadas na análise de regressão multivariada, sendo esta realizada pela

técnica de eliminação manual *backward*. A análise de dados foi realizada usando o software R Studio Version 1.0.143 e considerou-se $p < 0,05$ para o modelo final.

3.7 Aspectos éticos

O estudo é parte integrante do projeto “Avaliação epidemiológica, econômica e de trajetórias assistenciais de procedimentos de alto custo no SUS: utilização de base de dados centrada no paciente a partir da integração de registros dos sistemas de informação em saúde”, aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais, Parecer 1.072.253 – 20/05/2015.

4. ARTIGO: GASTOS NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE CROHN EM UMA COORTE DE 15 ANOS

Resumo

Introdução: A crescente prevalência da Doença de Crohn (DC) em todo o mundo tem contribuído para o aumento do uso de recursos de saúde relacionados a DC e o tratamento representa um impacto econômico significativo, variando entre países. O objetivo deste estudo foi avaliar o custo direto do tratamento médico da DC, no Brasil, durante um acompanhamento de quinze anos.

Métodos: Foram incluídos 46.886 pacientes com DC, identificados nas bases de dados do Sistema Único de Saúde entre 2000 e 2014. Foi calculado o gasto total com o tratamento no período e o gasto médio anual por paciente. Os gastos incluíram os custos dos medicamentos para DC, outros medicamentos utilizados pelos pacientes, exames de diagnóstico e monitoramento, atendimento ambulatorial e hospitalizações. Foram realizadas análises multivariadas para avaliar a relação entre variáveis demográficas e clínicas e o gasto médio anual por paciente.

Resultados: Os gastos totais foram de US \$ 844,24 milhões em todo o período de estudo (2000-2014) com média anual de IC 95% de US \$ 3.451,0 [3,399.2 - 3,502.7] por paciente. Do gasto total, 90,3% foram para medicamentos com medicamentos para DC, sendo os agentes anti-TNF- α os principais responsáveis pelo custo, representando 76,0% do gasto total com medicamentos em 2000 e 85,9% em 2014. O gasto com hospitalizações representou 3,0% do gasto total. A análise multivariada demonstrou que as variáveis sexo, idade, região de residência e medicação utilizada na entrada no estudo estão relacionadas aos gastos do tratamento da DC

Conclusão: No Brasil, o gasto com o tratamento da DC é substancial. Os medicamentos representam a maior parte do gasto com o tratamento, com destaque para a importante contribuição dos agentes anti-TNF- α nos custos do tratamento.

4.1 Introdução

A doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória intestinal (DII) caracterizada pela inflamação crônica do trato gastrointestinal, afetando mais frequentemente o íleo, cólon e região perianal⁽¹⁾. Sua etiologia ainda não é completamente compreendida, mas tipicamente envolve a interação entre fatores ambientais, genéticos e do sistema imunológico⁽¹⁻⁴⁾. Os sintomas principais são diarreia crônica (mais de 6 semanas), dor abdominal, perda de peso, sangue e/ou muco nas fezes. Manifestações extraintestinais são frequentes e podem afetar articulações, pele, olhos e o trato hepatobiliar⁽⁵⁾.

Como é uma doença recidivante, sua história natural é caracterizada por períodos de doença ativa que pode ser classificada como leve, moderada e grave e, por períodos de remissão⁽⁶⁾. O tratamento baseia-se no uso de medicamentos ou procedimentos cirúrgicos para induzir a remissão, seguido de manutenção com medicamentos em combinação com mudanças de estilo de vida⁽⁷⁾. O tratamento médico inclui cada vez mais o uso de imunossupressores e medicamentos biológicos, destacando-se o uso dos inibidores do fator de necrose tumoral (anti-TNF- α), especialmente nos países ocidentais⁽⁸⁻¹²⁾, embora o tratamento com esses medicamentos varie de acordo com a política de reembolso de medicamentos e co-pagamento pelo paciente^(3,13).

A incidência e prevalência de DII é tradicionalmente maior nos países desenvolvidos, especialmente nos Estados Unidos (EUA), no Canadá e nos países da Europa Ocidental, mas relatos de aumento dos casos também apareceram em outras regiões, como África, Ásia e América Latina⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Na Europa, a maior incidência relatada e prevalência de DC foram de 12,7 por 100,00 pessoas ano e 322 por 100 000, respectivamente⁽¹⁴⁾. Nos EUA a faixa de incidência de DII varia de aproximadamente 3 a 20 casos por 100.000 habitantes^(4,14), e estimava-se que até 3 milhões de americanos possuíam DII em 2015, representando 1,3% da população⁽⁴⁾. No Brasil, os dados epidemiológicos sobre DII são escassos e apenas alguns estudos locais ou regionais foram conduzidos. No entanto, esses dados apontam para um aumento da prevalência de DC nos últimos anos⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

O início da doença é mais comum entre a segunda e quinta década de vida, atingindo um pico entre 20 e 30 anos de idade e depois um pico menor após 50 anos⁽⁴⁾. A DC é associada a alta morbidade e devido às manifestações iniciais ocorrerem na adolescência ou início da vida adulta, representa um impacto significativo na qualidade de vida, afetando a produtividade e gerando custos a longo prazo para o paciente, o sistema de saúde e para a sociedade^(12,14,20).

Estudos de análise de custos realizados em vários países tem demonstrado um considerável impacto econômico da DC, com os custos variando entre os países ^(16, 20-21). Estudos recentes estimaram que os custos totais da DC, incluindo custos diretos e indiretos, ficam entre US\$ 10,9 bilhões e US\$ 15,5 bilhões nos EUA, US\$ 2,8 bilhões no Canadá (para DII incluindo DC e colite ulcerativa) e entre €2,1 bilhões e €16,7 bilhões na Europa ^(12,21). Os custos totais relacionados a DC por paciente por ano também variaram entre os países ocidentais, variando entre US\$ 18.962 e US\$ 26.192 nos EUA⁽²²⁾ com custos mais altos para pacientes com doença com fístulas, com valores de € 18.525 na Alemanha⁽²³⁾, € 15.521 na Itália⁽²⁴⁾ e 6.808 € em Espanha⁽²⁵⁾. Os custos por paciente são atualmente mais baixos nos países do leste europeu, onde há acesso limitado a terapias biológicas que só estão disponíveis com co-pagamentos elevados para pacientes⁽³⁾.

Com a crescente prevalência da DC e as restrições crescentes nos orçamentos, a análise econômica é importante para melhorar a alocação de recursos de saúde, especialmente em países que se esforçam para alcançar ou manter o acesso universal aos cuidados de saúde para seus pacientes.

No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) oferece tratamentos de alto custo gratuitos para todos os pacientes com doenças crônicas, desde que atendam aos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde^(26,27). Medicamentos biológicos (anti- TNF- α), aminossalicilatos e imunossupressores para DC estão disponíveis através do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica⁽²⁸⁻³⁰⁾. A dispensação desses medicamentos é registrada nas bases de dados do SUS que também registram a utilização de outros recursos de saúde em nível ambulatorial e hospitalar.

Atualmente, há uma escassez de dados sobre a epidemiologia e os gastos com a DC no Brasil. A tendência de aumento da incidência e prevalência da DC e o impacto na morbidade e mortalidade enfatizam a necessidade de se avaliar seus custos, particularmente em um país que está tentando enfrentar seus desafios econômicos e otimizar o uso de seus recursos. O objetivo deste estudo foi avaliar os custos médicos diretos relacionados a DC e suas mudanças ao longo do tempo, do ponto de vista do sistema de saúde pública brasileiro em um estudo de quinze anos de acompanhamento.

4.2 Métodos

Uma coorte histórica nacional dos pacientes com Doença de Crohn, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2014, foi desenvolvida utilizando-se a técnica de pareamento probabilístico determinístico das bases de dados administrativas do SUS, Sistema de Informação Ambulatorial (SIA), Sistema de Informação Hospitalar (SIH) e Sistema de Informação de Mortalidade (SIM)⁽³¹⁾.

Os pacientes foram identificados pelo uso dos seguintes medicamentos do CEARF: mesalazina, sulfasalazina, azatioprina, ciclosporina, metotrexato, metilprednisolona, ciprofloxacina, infliximabe e adalimumabe em combinação com diagnóstico de DC de acordo com a Classificação Internacional de Doenças, 10^a Revisão (CID-10), códigos K50, K50.0, K50.1, K50.8, K50.9 e M074. Foram incluídos no estudo pacientes com um mínimo de 12 meses entre o primeiro e último registro de medicamento, com o objetivo de se ter um panorama mais preciso dos custos. O início do seguimento foi definido como a data mais antiga de dispensação de medicamento registrada no período e o término como a data do último registro no SIA, SIH ou SIM, no período analisado.

As comorbidades desenvolvidas durante o seguimento foram identificadas de acordo com os Indicadores de Comorbidade de Elixhauser, que se baseiam no diagnóstico fornecido pelos códigos CID encontrados nos dados administrativos^(32,33).

Os custos médicos totais foram avaliados da perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). Os custos dos procedimentos ambulatoriais e hospitalares foram baseados nos valores registrados nas bases de dados SIH e SIA. Os custos dos medicamentos foram determinados utilizando-se os preços registrados nas aquisições do governo durante o período. Todos os custos foram convertidos para dólar norte americano ajustado pela paridade de poder de compra (PPP) para cada ano do período⁽³⁴⁾.

As variáveis categóricas foram analisadas por distribuição de frequência. Para as variáveis contínuas, calculamos a média e o desvio padrão (DP) do gasto por paciente por tempo de acompanhamento (gasto médio anual) estratificado por variáveis demográficas e clínicas na entrada do estudo, incluindo sexo, faixa etária, região de residência, diagnóstico de acordo com códigos CID-10, medicamento utilizado e respectiva classe terapêutica e período conforme ano- calendário. O gasto médio anual também foi estratificado por eventos que ocorreram durante o acompanhamento, incluindo troca de medicamento, comorbidades e óbito. O gasto médio por paciente também foi calculado para cada ano de acompanhamento por categoria de recursos de saúde.

A distribuição do gasto médio anual por paciente foi analisada para avaliar a normalidade usando histogramas e gráficos de probabilidade normal. As análises univariadas e multivariadas foram realizadas usando-se um modelo de regressão log-linear para avaliar a relação entre as variáveis demográficas e clínicas e o gasto médio anual por paciente. Na análise univariada, considerou-se $p \leq 0,20$ para determinar quais variáveis seriam incorporadas na análise de regressão multivariada, na qual utilizou-se a técnica de eliminação manual *backward*. A análise de dados foi realizada usando o software R Studio Version 1.0.143 e considerou-se $p < 0,05$ para o modelo final.

Este estudo seguiu os preceitos éticos e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais, Parecer 1.072.253 – 20/05/2015.

4.3 Resultados

No total, 46.886 pacientes preencheram os critérios de inclusão (tinham pelo menos 12 meses de seguimento e tinham 10 a 100 anos de idade na entrada no estudo). Entre estes, 27.252 (58,1%) eram do sexo feminino, com uma proporção de 1,4 mulheres para cada homem. A maioria dos pacientes (63,0%) tinham entre 26 e 55 anos de idade na entrada do estudo, com idade média \pm desvio padrão de $40,5 \pm 15,5$ anos. O diagnóstico mais comum na entrada no estudo foi a doença de Crohn do intestino delgado (K50.0), com 26.127 (55,7%) pacientes nesta categoria. A região brasileira com maior número de pacientes foi o Sudeste com 29.437 (62,8%) indivíduos. A maioria dos pacientes (86,7%), utilizou apenas um medicamento na entrada do estudo, sendo os aminossalicilatos os medicamentos mais frequentemente prescritos inicialmente (62,9%) e a mesalazina a medicação inicial em 43,7% dos pacientes. A troca de medicamento, caracterizada pela adição de um novo medicamento e/ou mudança para outro, ocorreu em 22.223 (47,4%) da população estudada. Um número considerável de pacientes, 21.378 (45,6%) iniciaram o tratamento entre 2005 e 2009. As comorbidades desenvolvidas durante o acompanhamento foram identificadas em 13.762 (29,4%) dos pacientes e as mais freqüentes foram artrite reumatóide/doenças vasculares de colágeno, afetando 9,3% dos pacientes, insuficiência renal (4,5%), doença hepática (2,9%) e tumor sólido sem metástase (2,3%). Durante o acompanhamento 5,8% dos pacientes morreram e a causa mais comum de óbito foi colite não infecciosa e enterite (Tabela 1).

O tempo médio de seguimento foi de 5,3 anos. O gasto médio anual por paciente ao longo do período foi de US\$ 3451,00 IC 95% [3399,20 3502,70] e variou pelas categorias clínicas e demográficas descritas anteriormente. Considerando as categorias de sexo e faixa etária na entrada no estudo, maiores gastos médios foram observados entre os homens e nas idades de 18 a 25 anos, enquanto que entre as regiões geográficas e os medicamentos para DC, os residentes no centro-oeste e os usuários do anti- TNF- α adalimumabe na entrada do estudo mostraram maiores valores. Os pacientes que tiveram troca de medicamento, os que desenvolveram comorbidades e aqueles que morreram durante o acompanhamento também apresentaram maiores gastos médios anuais em comparação com aqueles

sem esses eventos, respectivamente. Gasto médio mais alto foi verificado para os pacientes que entraram na coorte entre 2010 e 2014.

Tabela 1: Características demográficas e clínicas dos pacientes na entrada do estudo.

Variável	n (%)	Gasto médio anual por paciente US\$ (DP)
Total de pacientes	46886 (100,00)	3218,13 (321,58)
Sexo		
Feminino	27252 (58,12)	2867,92 (296,44)
Masculino	19634 (41,88)	3704,44 (367,27)
Idade média - anos±DP	40,50 ±15,51	-
Feminino	42,05 ±15,33	-
Masculino	38,35 ±15,49	-
Faixa etária (anos)		
10 - 17	2418 (5,16)	4076,33 (415,55)
18 - 25	6552 (13,97)	4262,70 (456,79)
26 - 35	10149 (21,65)	3627,52 (534,84)
36 - 45	10484 (22,36)	3211,41 (202,54)
46 - 55	8921 (19,03)	2691,93 (381,92)
56 - 65	5319 (11,34)	2029,21 (603,93)
> 65	3043 (6,49)	1447,88 (552,30)
Região de residência		
Sudeste	29437 (62,78)	3571,82 (336,07)
Sul	8281 (17,67)	2415,52 (410,93)
Nordeste	6484 (13,83)	2497,02 (498,09)
Centro-oeste	2335 (4,98)	3800,57 (843,24)
Norte	349 (0,74)	3135,14 (1505,20)
Diagnóstico primário - CID-10		
K50 - Doença de Crohn [enterite regional]	7620 (16,25)	2759(786,87)
K50.0 - Doença de Crohndo intestine delgado	26127 (55,72)	2979,39 (462,48)
K50.1 - Doença de Crohn do intestine grosso	5817 (12,41)	3650,39 (451,20)
K50.8 – Outra forma de DC	5126 (10,93)	3842,82 (475,69)
K50.9 Doença de Crohn de localização não especificada	2141 (4,57)	3664,94 (632,11)

(continua)

Tabela 1: Características demográficas e clínicas dos pacientes na entrada do estudo.

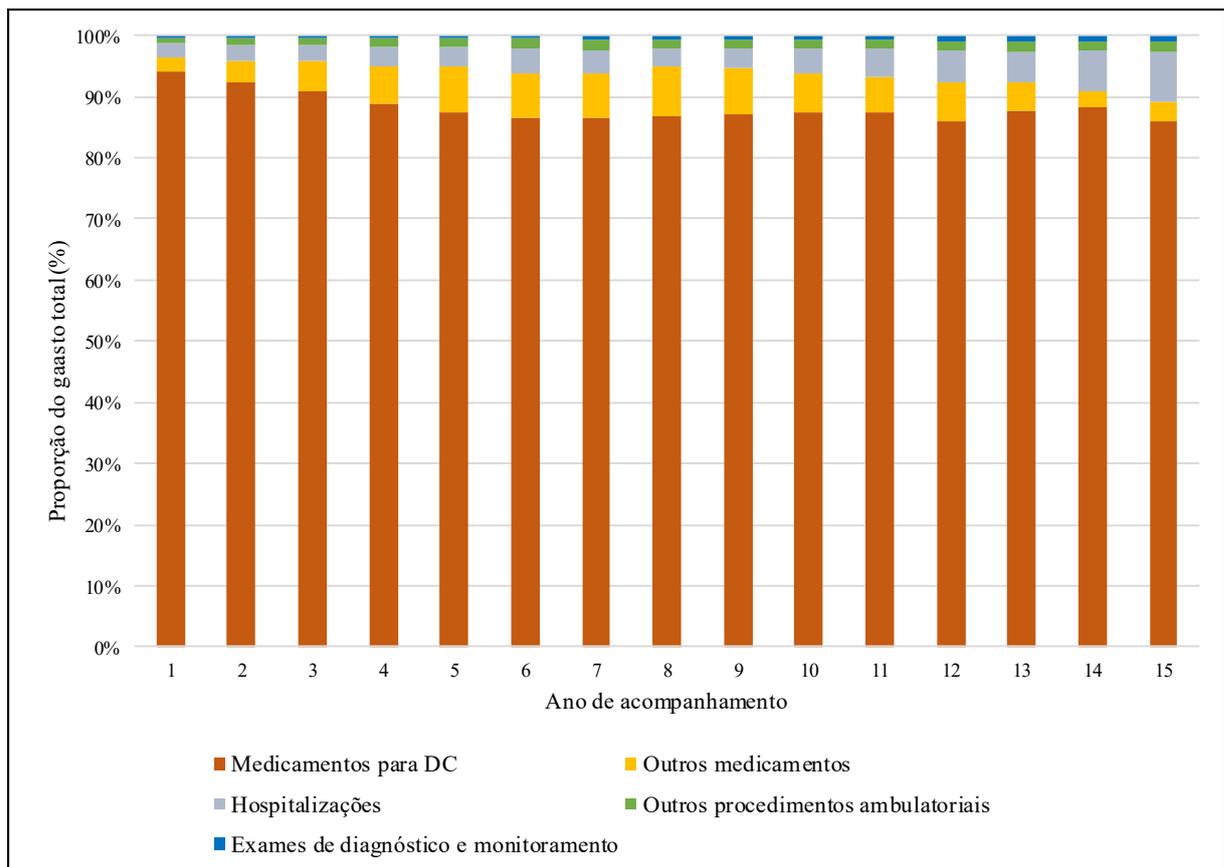
Variável	n (%)	Gasto médio anual por paciente US\$ (DP)
Classe terapêutica		
Aminossalicilatos	29496 (62,91)	2553,18 (370,98)
Imunossupressores	8601 (18,34)	3159,47 (582,46)
Anti-TNF- α	3473 (7,41)	4325,13 (496,73)
Aminossalicilatos + Imunossupressores	3407 (7,27)	9201,15 (4639,42)
Anti-TNF- α + Imunossupressores	741 (1,58)	8743,28 (4285,05)
Anti-TNF- α + Aminossalicilatos	381 (0,81)	8882,70 (4922,30)
Outras classes ou associações	787 (1,68)	6172,84 (2510,19)
Medicamento		
Mesalazina	20510 (43,74)	2471,55 (448,19)
Azatioprina	8447 (18,02)	2406,08 (608,74)
Sulfasalazina	8285 (17,67)	3125,00 (589,54)
Azatioprina + Mesalazina	2843 (6,06)	3524,05 (1336,00)
Infliximabe	2354 (5,02)	9541,15 (5051,53)
Adalimumabe	1051 (2,24)	9873,48 (5258,73)
Outros medicamentos ou associações	3396 (7,24)	5274,17 (1803,27)
Período de início do tratamento		
2000 a 2004	8984 (19,16)	3023,45(580,69)
2005 a 2009	21378 (45,60)	3023,81 (525,75)
2010 a 2014	16524 (35,24)	4014,06 (1129,21)
Término do acompanhamento		
Censura	44154 (94,17)	3202,70 (317,69)
Óbito	2732 (5,83)	3520,69 (810,03)
Troca de medicamento		
Sim	22223 (47,40)	4512,64 (561,73)
Não	24663 (52,60)	1416,09 (458,53)
Comorbidades		
Não	33124(60,6)	2839,27 (302,71)
Sim	13762 (29,4)	3751,16 (510,87)
Causa de óbitos – Grupos CID-10		
Enterites e colites não-infecciosas	377 (13,80)	5426,79 (1729,74)
Doenças isquêmicas do coração	174 (6,37)	3386,55 (2172,94)
Neoplasias malignas dos órgãos digestivos	167 (6,11)	3681,27 (2296,73)
Doenças cerebrovasculares	128 (4,69)	2728,28 (825,28)
Influenza e pneumonia	124 (4,54)	3154,38 (1094,00)
Outras formas de doença do coração	111 (4,06)	2098,92 (1042,78)
Outros grupos de CID-10	1651 (60,43)	3304,57 (982,93)

(conclusão)

A despesa total entre 2000 e 2014 foi de US\$ 844,68 milhões, dos quais US\$ 762,44 milhões (90,3%) foram com medicamentos para DC, US\$ 42,50 milhões (5,0%) com outros medicamentos, US\$ 25,66 milhões (3,0%) com hospitalizações, US\$ 10,12 milhões (1,2%) com procedimentos ambulatoriais (excluindo-se medicamentos) e US\$ 3,96 milhões (0,5%) com exames de diagnóstico e monitoramento.

Na distribuição dos gastos por ano de acompanhamento, os medicamentos foram os principais responsáveis pelas despesas em todos os anos, embora a proporção dos gastos com medicamentos tenha flutuado ligeiramente ao longo do período, observando um aumento da proporção dos gastos com hospitalizações (Figura 1).

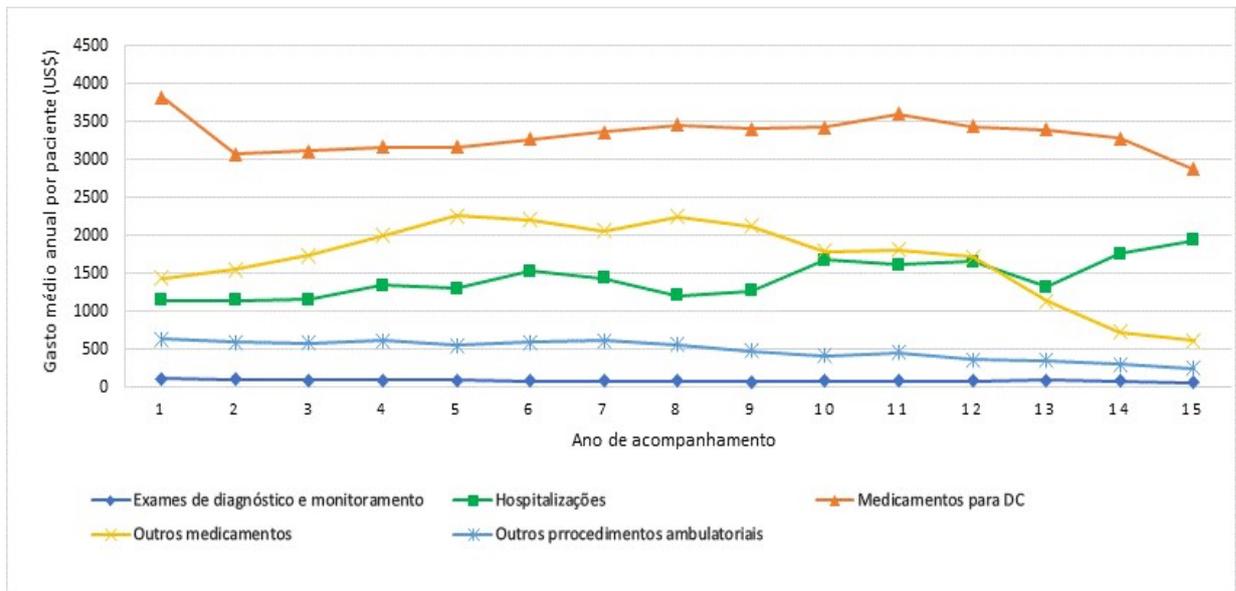
Figura 1 - Evolução do gasto proporcional por categoria de recurso de saúde, segundo ano de acompanhamento.



A evolução do gasto médio anual por paciente em cada ano de seguimento por categoria de recursos de saúde mostrou que a média das despesas com medicamentos para DC foi maior no primeiro ano, US\$ 3826,60/paciente, IC 95% [3732,70 3920,60] e caiu significativamente no segundo ano para US\$ 3074,50/

paciente, IC 95% [2998,10 3150,90], fluando levemente nos anos seguintes. Entre os pacientes hospitalizados, a média dos gastos com hospitalização foi de US\$ 1143,00/paciente, IC95% [1042,50 1243,30], no primeiro ano e flutuou posteriormente, aumentando consideravelmente nos últimos dois anos, atingindo US\$ 1937,00/paciente, IC 95% [618,90 3254,40]. Os gastos com outros medicamentos também flutuaram e foram maiores que as hospitalizações até o décimo primeiro ano. Outros procedimentos ambulatoriais e exames de diagnóstico e monitoramento foram menos dispendiosos e apresentaram poucas flutuações durante o período do estudo (Figura 2).

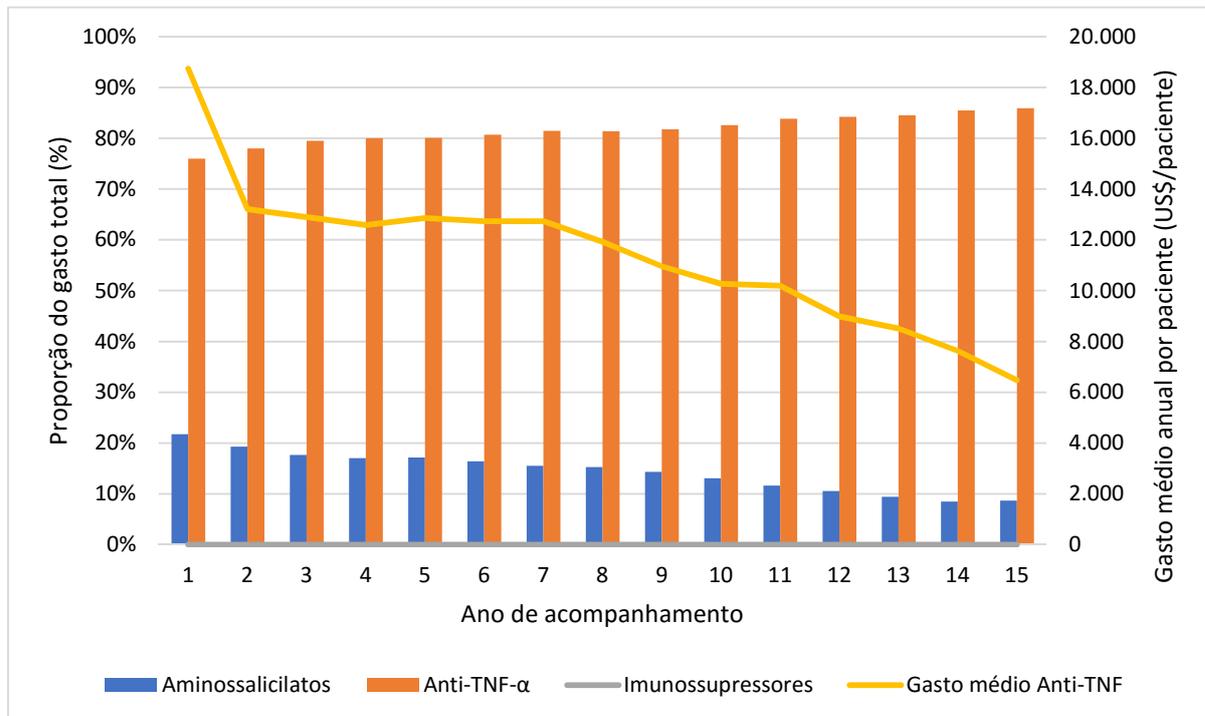
Figura 2 - Gasto médio anual por paciente segundo categoria de recurso de saúde e ano de acompanhamento.



Os agentes anti-TNF- α representaram 79,1% do gasto total no período com medicamentos para DC e também representaram a maior proporção do gasto por ano de acompanhamento. A evolução das despesas com anti-TNF- α durante o período mostrou que o gasto médio anual por paciente foi maior no primeiro ano de acompanhamento, reduzindo significativamente nos anos seguintes. Os aminossalicilatos foram a segunda classe terapêutica em gastos seguidos pelos imunossuppressores. Enquanto os aminossalicilatos apresentaram uma diminuição das despesas por ano de acompanhamento, de 21,8 para 8,7% do total de gastos com medicamentos por ano, as despesas com imunossuppressores aumentaram de

2,1% para 5,4% (Figura 3). Ciprofloxacino e metilprednisolona representaram juntos menos de 0,5% da despesa total com medicamentos para DC.

Figura 3: Gasto proporcional com medicamentos segundo classe terapêutica e gasto médio anual por paciente com medicamentos anti-TNF- α , segundo ano de acompanhamento.



Na análise multivariada, o modelo log-linear mostrou que as variáveis associadas ao gasto médio anual foram sexo, faixa etária, região de residência, medicamento de entrada e período calendário de entrada no estudo e explicaram 29,0% dos gastos (Tabela 2). Os homens apresentaram um aumento de 15,0% no gasto médio anual em relação às mulheres. Todas as faixas etárias apresentaram um aumento em relação aos pacientes com idade superior a 65 anos, sendo o maior aumento entre 18 e 25 anos. Quanto à região de residência, residir no Norte e Nordeste na entrada no estudo, representou uma diminuição de cerca de 36,0% no gasto médio anual, enquanto residir no Sudeste e Centro-Oeste representou um aumento de 17,0% e 26,0%, respectivamente. Entre os medicamentos utilizados na entrada no estudo, em comparação com a sulfasalazina, todos os medicamentos representaram aumento nas despesas, sendo mais significativo para os agentes anti-TNF- α , com adalimumabe e infliximabe representando um aumento de 14,80 e 16,15 vezes o gasto de pacientes que usaram sulfasalazina na entrada de estudo. Os pacientes

que participaram do estudo entre 2005 e 2009 apresentaram 13% de diminuição dos gastos em comparação com os pacientes que entraram entre 2000 e 2004.

Tabela 2: Resultado da análise multivariada

Variável	Coefficiente Beta	Exp (coeficiente)	Erro Padrão	Valor de t	Pr(> t)
Intercepto	6,190390	488,04	0,030923	200,184	<0,001
Masculino	0,139731	1,15	0,012409	11,261	<0,001
2005 a 2009/2000 a 2004	-0,138133	0,87	0,012479	-11,069	<0,001
10 a 17 anos />65 anos	0,369707	1,45	0,036052	10,255	<0,001
18 a 25 anos/ >65 anos	0,484038	1,62	0,029014	16,683	<0,001
26 a 35 anos/>65 anos	0,383023	1,47	0,027278	14,041	<0,001
36 a 45 anos/>65 anos	0,264105	1,30	0,027132	9,734	<0,001
46 a 55 anos/>65 anos	0,232816	1,26	0,027613	8,431	<0,001
56 a 65 anos/>65 anos	0,133650	1,14	0,029862	4,476	<0,001
Norte/Sul	-0,449768	0,64	0,071863	-6,259	<0,001
Northeast/Sul	-0,451238	0,64	0,021865	-20,637	<0,001
Sudestet/Sul	0,159956	1,17	0,016396	9,756	<0,001
Centro-oeste/Sul	0,230715	1,26	0,030897	7,467	<0,001
Mesalazina/Sulfasalazina	0,267712	1,31	0,017088	15,667	<0,001
Azatioprina/Sulfasalazina	0,008098	1,01	0,020401	0,397	0,691
Azatioprina+Mesalazina/ Sulfasalazina	1,016734	2,76	0,028642	35,498	<0,001
Infliximabe/Sulfasalazina	2,785832	16,21	0,030768	90,542	<0,001
Adalimumabe/Sulfasalazina	2,698644	14,86	0,043517	62,014	<0,001
Outros medicamentos ou associações/Sulfasalazina	1,618767	5,05	0,026809	60,382	<0,001

Exp=Exponenciado

4.4 Discussão

A população com DC no Brasil apresentou idade média $40,44 \pm 15,56$ anos na entrada no estudo e a maioria era do sexo feminino. Esses resultados se assemelham aos de outros estudos, como os relatados por Lowe, et al.⁽³⁵⁾ em que verificou-se leve predominância feminina em pacientes com DC canadenses e idade média no diagnóstico de 38,70 anos. Outro estudo conduzido por Benedini et al. na Itália, incluiu pacientes com CD com idade média de 43 anos no diagnóstico⁽²⁴⁾ e,

embora os homens também foram minoria nesse estudo, eles apresentaram uma despesa anual média maior que a das mulheres, conforme encontrado em nosso estudo.

A maioria dos pacientes com DC em nosso estudo foi diagnosticada com DC do intestino delgado (CID-10 K50.1). Embora os gastos médios anuais não ajustados foram maiores para aqueles diagnosticados com outra forma de DC (CID-10 K50.8), que se caracteriza pelo acometimento tanto do intestino grosso quanto o intestino delgado, as análises ajustadas mostraram um resultado não significativo. Estudos relataram que a localização da doença ileocolônica está associada a um curso complicado da doença e pode explicar gastos mais elevadas entre pacientes com acometimento do intestino delgado e grosso⁽³⁶⁾. No entanto, essa relação não pôde ser avaliada em nosso estudo, pois a classificação CID-10 para DC é limitada em termos de informações sobre a localização da doença, que é fornecida apenas de forma geral. Embora o comportamento da doença (estenosante ou penetrante) e a extensão do envolvimento anatômico sejam relevantes para prever o curso da doença⁽³⁷⁾, essas características não puderam ser avaliadas em nosso estudo.

A comparação dos pacientes que trocaram de medicamento desenvolveram comorbidades e foram a óbito com aqueles sem a ocorrência desses eventos, mostrou que o gasto médio anual foi maior em pacientes que foram a óbito e também nos que apresentaram comorbidades, o que pode representar nos dois casos um grupo de pacientes com doença mais grave e com mais complicações, o que pode resultar em uma maior utilização de recursos de saúde e conseqüentemente maiores gastos. Gastos mais elevados também ocorreram no grupo de pacientes que tiveram troca de medicamento e pode ser explicado pelo fato de que, em geral, os pacientes com DC iniciam o tratamento com medicamentos mais baratos, como os aminosalicilatos, seguindo para medicamentos de custo mais elevados como os anti-TNF- α . Além disso, a troca de medicamento é indicativa de falha terapêutica e/ou aumento da gravidade da doença, que exigem cuidados mais intensivos. Embora a ocorrência desses eventos sugira um maior gasto, seria necessária uma análise específica e mais robusta para avaliar sua relação com o gasto médio anual.

A mesalazina foi a medicação mais prescrita no início do tratamento, confirmando seu uso tradicional como terapia de primeira linha em pacientes com DC leve a moderada⁽³⁸⁾. Embora uma menor proporção dos pacientes tenha começado com medicação anti-TNF- α , estes representaram um gasto médio anual mais elevado como era esperado, uma vez que os anti-TNF- α são os medicamentos mais caros no tratamento da DC. A introdução do adalimumabe em 2010 pode explicar o gasto médio anual mais alto para os pacientes que iniciaram o tratamento entre 2010 e 2014.

Considerando o gasto médio por paciente com medicamentos, verificou-se um maior gasto no primeiro de acompanhamento, o que pode ser associado à utilização de maiores dosagens para induzir remissão e a necessidade de troca de medicamentos em caso de falha no tratamento de primeira linha. Bernstein e colaboradores revelaram que os custos do tratamento com DC foram maiores no primeiro ano de diagnóstico e diminuíram nos anos seguintes⁽³⁹⁾ como mostrado para os medicamentos em nosso estudo. A exceção em nosso estudo foi para os gastos com hospitalizações, que aumentaram durante este período. Um estudo prospectivo de pacientes com DC, com acompanhamento de quinze anos⁽⁴⁰⁾ mostrou que as hospitalizações eram necessárias para apenas alguns pacientes, sendo mais comuns nos primeiros anos, em contraste com nossos resultados. No entanto, o mesmo estudo comparou pacientes com DC leve a moderada e moderada a grave e verificou que, para os pacientes com doença grave, a atividade da doença e as internações nos anos subsequentes foram mais frequentes do que nos pacientes com DC leve e moderada. Os resultados desse estudo podem ajudar a explicar o aumento das internações nos últimos anos de acompanhamento do nosso estudo, uma vez que parte dos pacientes com mais tempo de seguimento podem ter doença grave necessitando de hospitalizações.

Analisando a proporção por ano de acompanhamento, os medicamentos também representaram a maioria das despesas ao longo do tempo e, nos anos finais de acompanhamento, as hospitalizações representaram o segundo maior gasto proporcional, com o destaque para o gasto crescente com os agentes anti-TNF- α no período.

Uma coorte europeia, com dez anos de acompanhamento, finalizada em 2004, apresentou proporções diferentes nas despesas, sendo as hospitalizações médicas e cirúrgicas o recurso mais caro, representando 63% dos custos totais e os medicamentos como responsáveis por 30%⁽⁴¹⁾. Em um estudo retrospectivo de seis meses no Reino Unido, de junho a dezembro de 2000, a hospitalização médica e cirúrgica contribuiu com 60% dos custos totais e menos de 20% foi atribuído a medicamentos⁽²⁾. As diferenças entre esses estudos anteriores e o nosso podem ser explicadas pela disponibilidade limitada de medicamentos anti-TNF- α durante os períodos dos estudos anteriores.

Um estudo realizado por Kappelman et al., conduzido nos EUA, utilizando-se base de dados de 87 planos de saúde abrangendo 33 estados, entre 2003 e 2004, revelou que 31% dos custos da DC foram atribuídos às hospitalizações, 33% a atendimento ambulatorial e 35% a solicitações de medicamentos, com custos anuais médios de US\$ 8265⁽⁴²⁾. Outro estudo populacional realizado em Manitoba, no Canadá, utilizando bases de dados administrativos de serviços de saúde entre 2005 e 2006, mostrou que 5% dos custos foram com atendimento ambulatorial, 39% com hospitalizações, 12% com consultas médicas e 44% com medicamentos⁽³⁹⁾. Esses estudos revelam uma tendência de maior gasto com medicamentos no tratamento da DC como observado em nosso estudo. Dados de um estudo longitudinal prospectivo de 24 meses, entre 2010 e 2011, na Holanda, mostraram que a proporção dos custos relacionados à terapia anti-TNF- α aumentou de 64,0% para 72,0%, enquanto os custos das com hospitalizações diminuíram de 19,0% para 13,0%⁽⁴³⁾. Como no nosso estudo, esses dados revelam que os tratamentos biológicos representam a maioria dos custos do tratamento da DC, enquanto as hospitalizações que costumava ser o recurso mais caro agora é responsável por uma pequena proporção desse custo.

Na distribuição dos gastos com medicamentos para DC por ano de seguimento, a diminuição da proporção do gasto com aminossalicilatos seguida de um aumento na proporção com imunossupressores pode ser explicada pelo fato de que os aminosalicilatos são mais indicados em doença leve a moderada e são mais

eficazes para induzir remissão do que para terapia de manutenção, sendo mais usados no início do tratamento, enquanto os imunossupressores, além dos anti-TNF- α , são efetivos na remissão e na terapia de manutenção. O aumento da proporção dos gastos com agentes anti-TNF- α ao longo do período de acompanhamento, se deve provavelmente a manifestação de doença mais ativa e/ou mais grave que não respondeu adequadamente aos aminosalicilatos ou imunossupressores, refletindo a participação crescente destes no tratamento de pacientes com DC. A diminuição do gasto médio anual por paciente com anti-TNF- α durante o período é resultado do uso de doses mais elevadas no início do tratamento para induzir remissão, o que contribui para uma maior despesa no primeiro ano de tratamento, seguido por uma redução das doses na terapia de manutenção e consequente redução do gasto.

Em nosso estudo, a análise multivariada mostrou um aumento do gasto médio anual para homens o que pode ser atribuído à maior utilização de recursos de saúde neste grupo em nosso estudo quando comparado às mulheres. Em relação a faixa etária, a constatação de um maior aumento no gasto para pacientes mais jovens, pode ser associada aos relatos de alguns estudos que revelaram que o aumento da idade do diagnóstico foi associado a doença menos complicada^(44,45), o que pode ser associado com menos custos no tratamento e pode explicar o maior aumento em gastos para pacientes que eram mais jovens na entrada no estudo. O aumento nos gastos para os residentes das regiões Sudeste e Centro-Oeste pode ser justificado pelo fato de serem regiões mais desenvolvidas⁽⁴⁶⁾ e nas quais há um maior acesso aos serviços de saúde⁽⁴⁷⁾, bem como uma maior relação de gastroenterologistas per capita⁽⁴⁸⁾ em comparação com Norte e Nordeste, o que resulta em mais utilização de recursos de saúde e mais medicamentos prescritos, aumentando os custos de tratamento. O maior aumento nos gastos para os pacientes que utilizaram agentes anti-TNF- α adalimumabe ou infliximabe na entrada no estudo, demonstra o grande impacto do uso desses medicamentos nos custos do tratamento da DC que é atribuído principalmente ao elevado valor unitário desses medicamentos.

Acreditamos que entre os pontos fortes desse estudo estão o tamanho da população e a abrangência em âmbito nacional. As limitações incluíram a utilização de

informações de banco de dados administrativo que contém registros de utilização e pagamento de procedimentos e não fornece dados clínicos sobre a doença. Isso não permitiu a avaliação das despesas de acordo com a gravidade ou atividade da doença. Outras limitações incluem o fato de que no Brasil 25,0% da população possui plano de saúde privado⁽⁴⁹⁾ e as hospitalizações que são pagas por estes não foram incluídas em nosso estudo. Contudo, isso tem um impacto reduzido nos gastos com medicamentos, uma vez que os medicamentos de alto custo estão mais disponíveis e acessíveis no SUS. Além disso, pacientes com DC moderada a grave são usuários mais frequentes de recursos de saúde e são mais propensos a usar recursos públicos. Portanto, em nosso estudo é mais provável que tenham sido perdidos alguns pacientes com DC leve. No geral, acreditamos que nossos resultados são robustos e fornecem informações importantes às autoridades de saúde nacionais e regionais no Brasil sobre os gastos atuais com pacientes com DC e os principais contribuintes na despesa total. Os custos de medicamentos podem começar a diminuir com maior disponibilidade e uso de biossimilares em todo o mundo, com descontos de até 60% relatados em alguns países ⁽⁵⁰⁾.

4.5 Conclusão

Os medicamentos para DC representaram a maior parte dos gastos no tratamento da doença, sendo os agentes anti-TNF- α os responsáveis pela maior proporção dos gastos com medicamentos e também do gasto total com o tratamento. A tendência de aumento do uso de produtos biológicos no tratamento da DC em todo o mundo revela a necessidade e a relevância de uma avaliação de custo-efetividade desses medicamentos. Os dados de utilização desses medicamentos na vida real podem ser úteis para subsidiar futuros estudos de custo-efetividade na DC, bem como fornecer dados de referência para as autoridades de saúde no Brasil e outros países.

Referências

1. Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*, 2004; 126(6):1504-17.
2. Bassi A, Dodd S, Williamson P, Bodger K. Cost of illness of inflammatory bowel disease in the UK: a single centre retrospective study. *Gut*, 2004; 53(10):1471-8.
3. Kostic M, Djakovic L, Sujic R, Godman B, Jankovic. Inflammatory Bowel Diseases (Crohn's Disease and Ulcerative Colitis): Cost of Treatment in Serbia and the Implications. *Applied health economics and health policy*, 2017; 15(1):85-93.
4. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clin Proc*, 2017; 92(7):1088-103.
5. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ. Practice parameters committee of American college of gastroenterology management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol*, 2009; 104(2): 465-483.
6. Travis SP, Stange EF, Lémann M, Oresland T, Chowers Y, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut*, 2006; 55 Suppl 1: i16-35.
7. Juillerat P, Vader JP, Felley C, Pittet V, Gonvers JJ, et al. Appropriate maintenance treatment for Crohn's disease Results of a multidisciplinary international expert panel-EPACT II. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2009; 3: 241–249.
8. Buchanan J, Wordsworth S, Ahmad T, Perrin A, Vermeire S, et al. Managing the long term care of inflammatory bowel disease patients: The cost to European health care providers. *Journal of Crohn's & colitis*, 2011; 5(4):301-16.
9. Duveau N, Nachury M, Boualit M, Gerard R, Branche J, et al. Adalimumab dose escalation is effective and well tolerated in Crohn's disease patients with secondary loss of response to adalimumab. *Digestive and liver disease: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 2017;49(2):163-9.
10. Strik AS, Bots SJ, D'Haens G, Lowenberg M. Optimization of anti-TNF therapy in patients with Inflammatory Bowel Disease. *Expert review of clinical pharmacology*, 2016; 9(3):429-39.
11. Huoponen S, Blom M. A Systematic Review of the Cost-Effectiveness of Biologics for the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *PloS One*, 2015; 10(12): e0145087.
12. Floyd DN, Langham S, Severac HC, Levesque BG. The economic and quality-of-life burden of Crohn's disease in Europe and the United States, 2000 to 2013: a systematic review. *Digestive diseases and sciences*, 2015; 60(2):299-312.

13. Putrik P, Ramiro S, Kvien TK, Sokka T, Pavlova M, et al. Inequities in access to biologic and synthetic DMARDs across 46 European countries. *Annals of the rheumatic diseases*, 2014; 73(1):198-206.
14. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*, 2012; 142(1):46-54e42; quiz e30.
15. Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL, ECCO-EpiCom. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2013; 7: 322–337.
16. Kappelman MD, Rifas-Shiman SL, Kleinman K, Ollendorf D, Bousvaros A, et al. The prevalence and geographic distribution of Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 2007; 5(12):1424-9.
17. Victoria CR, Sassak LY, Nunes HR. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of São Paulo State, Brazil. *Arq Gastroenterol*, 2009; 46:20–25.
18. Souza MHL, Troncon LEA, Rodrigues CM, Viana CFV, Onofre PHC, et al. Evolução da ocorrência (1980-1999) da doença de Crohn e da retocolite ulcerativa idiopática e análise das suas características clínicas em um hospital universitário do sudeste do Brasil. *Arq Gastroenterol*, 2002; 39(2).
19. Parente JML, Coy CSR, Campelo V, Parente MPPD, Costa LA, et al. inflammatory bowel disease in an underdeveloped region of northeastern Brazil. *World j Gastroenterol*, 2015; 21(4): 1197–1206.
20. Ganz ML, Sugarman R, Wang R, Hansen BB, Hakan-Bloch J. The Economic and Health-related Impact of Crohn's Disease in the United States: Evidence from a Nationally Representative Survey. *Inflammatory bowel diseases*, 2016; 22(5):1032-41.
21. Rocchi A, Benchimol EI, Bernstein CN, Bitton A, Feagan B, et al. Inflammatory bowel disease: a Canadian burden of illness review. *Canadian journal of gastroenterology*, 2012; 26(11):811-7.
22. Gibson TB, Ng E, Ozminkowski RJ, Wang S, Burton WN, et al. The direct and indirect cost burden of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Journal of occupational and environmental medicine*, 2008; 50(11):1261-72.
23. Stark R, König HH, Leidl R. Costs of inflammatory bowel disease in Germany. *PharmacoEconomics*, 2006; 24(8):797-814.
24. Benedini V, Caporaso N, Corazza GR, Rossi Z, Fornaciari G, et al. Burden of Crohn's disease: economics and quality of life aspects in Italy. *ClinicoEconomics and outcomes research*, 2012; 4:209-18.

25. Juan J, Estiarte R, Colome E, Artes M, Jimenez FJ. Burden of illness of Crohn's disease in Spain. *Digestive and liver disease: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 2003; 35(12):853-61.
26. Caires de Souza AL, Acurcio FA, Guerra Jr AA, Nascimento RCRM, Godman B, Diniz LM. Insulin glargine in a Brazilian state: should the government disinvest? An assessment based on a systematic review. *Applied health economics and health policy*, 2014; 12(1):19-32.
27. Costa JO, Godman B, Fischer MA, Dartnell J, Heaney A, et al. Implementation of clinical guidelines in Brazil: Should academic detailing be used? *Jn Pharm Health Services Res*, 2016; 7:105-15.
28. Ministério da Saúde, Brasil. Portaria nº 858, de 12 de novembro de 2002. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Crohn.
29. Ministério da Saúde, Brasil. Portaria nº 711, de 17 de dezembro de 2010. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Crohn. Brasília: Diário Oficial da União, 17 de dezembro de 2010.
30. Ministério da Saúde, Brasil. Portaria nº 966, de 2 de outubro de 2014. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Crohn. Brasília: Diário Oficial da União, 2 de outubro de 2014.
31. Queiroz OV, Guerra Jr AA, Machado CJ, Andrade EIG, Meira Jr W, et al. Relacionamento de registros de grandes bases de dados: estimativa de parâmetros e validação dos resultados, aplicados ao relacionamento dos registros das autorizações de procedimentos ambulatoriais de alta complexidade com os registros de sistema de informações hospitalares. *Cad. Saúde Colet.*, 2010; 18(2): 298-308.
32. Elixhauser A, Steiner C, Harris DR, Coffey RM. Comorbidity measures for use with administrative data. *Med Care*, 1998; 36:8-27.
33. Quan H, Sundararajan V, Halfon P, Fong A, Burnand B, et al. Coding Algorithms for Defining Comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 Administrative Data. *Medical Care*, 2005; 43(11).
34. The World Bank. PPP conversion factor. Available in: <<https://data.worldbank.org/indicator/PA.NUS.PPP>>
35. Lowe AM, Roy PO, B-Poulin M, Michel P, Bitton A, et al. Epidemiology of Crohn's Disease in Québec, Canada. *Inflamm Bowel Dis*, 2009; 15:429–435.
36. Oostenbrug LE, Collard A, Oger AF, Degroote E, Aboul Nasr El Yafi FA, et al. Clinical outcome of Crohn's disease according to the Vienna classification: disease location is a useful predictor of disease course. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2006; 18(3):255-61.

37. Torres J, Caprioli F, Katsanos KH, Lobatón T, Micic D, et al. Predicting Outcomes to Optimize Disease Management in Inflammatory Bowel Diseases. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2016; 1385–1394.
38. Campregher C; Gasche C. Aminosalicylates. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 2011; 25 (4-5) 535–546.
39. Bernstein CN, Longobardi T, Finlayson G, Blanchard JF, et al. Direct Medical Cost of Managing IBD Patients: A Canadian Population-based Study. *Inflamm Bowel Dis*, 2011; 18(8):1498-508.
40. Cosnes J, Bourrier A, Nion-Larmurier I, Sokol H, Beaugerie L, et al. Factors affecting outcomes in Crohn's disease over 15 years. *Gut*, 2012; 61:1140-1145.
41. Odes S, Vardi H, Friger M, Wolters F, Russel MG, et al. Cost analysis and cost determinants in a European inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 2006; 131:719–28.
42. Kappelman MD, Rifas-Shiman SL, Porter CQ, Ollendorf DA, Sandler RS, et al. Direct health care costs of Crohn's disease and ulcerative colitis in us children and adults. *Gastroenterology*, 2008; 135:1907–1913.
43. van der Valk ME, Mangen MJJ, Severs, M, van der Have M, Dijkstra G, et al. Evolution of Costs of Inflammatory Bowel Disease over Two Years of Follow-Up. *PLoS One*, 2016;11(4): e0142481.
44. Tremaine WJ, Timmons LJ, Loftus Jr EV, Pardi DS, Sandborn WJ, et al. Age at onset of inflammatory bowel disease and the risk of surgery for non-neoplastic bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007; 25:1435–1441.
45. Polito JM, Childs B, Mellits ED, Tokayer AZ, Harris ML, et al. Crohn's disease: influence of age at diagnosis on site and clinical type of disease. *Gastroenterology*, 1996; 111(3):580-6.
46. Programa das Nações Unidas para o desenvolvimento (PNUD) Desenvolvimento humano nas macrorregiões brasileiras: 2016. Available in: <<http://www.br.undp.org/content/brazil/pt/home/library/idh/Atlas/macro-regioes-brasileiras.html>>. Access in: 2017/06/21.
47. Stopa SR, Maltall DC, Monteiro CN, Szwarcwald CL, Goldbaum M, et al. Use of and access to health services in Brazil, 2013 National Health Survey. *Rev Saude Publica*, 2017; 51 Suppl 1:3s.
48. Conselho Federal de Medicina; *Conselho Regional de Medicina de São Paulo* Demografia médica no Brasil 2015. 284p.
49. Soares IS, Ugá DMA, Porto SM. O mix público-privado no Sistema de Saúde Brasileiro: financiamento, oferta e utilização de serviços de saúde. *Ciência & Saúde Coletiva*, 2008; 13(5): 1431-1440.

50. Matuszewicz W, Godman B, Pedersen HB, Furst J, Gulbinovic J, et al. Improving the managed introduction of new medicines: sharing experiences to aid authorities across Europe. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*, 2015; 15(5):755-8.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conhecer os gastos em saúde é de extrema relevância para subsidiar decisões sobre alocação e realocação de recursos, especialmente em um sistema de saúde universal como o SUS.

A doença de Crohn representa grande impacto econômico nos sistemas de saúde, devido à alta morbidade, acometimento de indivíduos jovens e ocorrência de complicações ao longo do seu curso.

Pacientes com DC no Brasil apresentaram perfil semelhante ao relatado para populações de outros países com o acometimento de indivíduos jovens e o aumento do número de pacientes diagnosticados nos últimos anos, contribuindo para o aumento dos gastos com o tratamento.

Os gastos com o tratamento da DC no SUS revelaram que os medicamentos biológicos anti-TNF- α foram os que mais impactaram no gasto durante todo o período de acompanhamento. Este resultado foi similar aos estudos desenvolvidos em outros países, cuja utilização desses medicamentos se encontra difundida e que abordaram períodos pós introdução dos medicamentos biológicos para DC.

Por utilizar dados de utilização da vida real, os resultados desse estudo fornecem informações valiosas para as autoridades de saúde que podem subsidiar a tomada de decisões na alocação de recursos para o tratamento da DC. Além disso, destaca-se a necessidade e importância da avaliação de custo-efetividade desses medicamentos a fim de verificar os benefícios resultantes do elevado investimento.

REFERÊNCIAS

BAUMGART D. C.;SANDBORN, W.J. Crohn's disease. **Lancet**, v. 320, p.1590-1605, Ago 2012.

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

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria nº 1.554, de 30 de julho de 2013. Dispõe sobre as regras de financiamento e execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). **Diário Oficial da União**, Brasília, 30 de julho de 2013.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas - Doença de Crohn. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos - Departamento de Assistência Terapêutica. 2002.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas - Doença de Crohn.. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos - Departamento de Assistência Terapêutica. 2010b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas - Doença de Crohn. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos - Departamento de Assistência Terapêutica. 28p, 2014a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 36, de 24 de julho de 2015 Torna pública a decisão de excluir a mesalazina nas apresentações enema e supositório para o tratamento da doença de Crohn no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, de 27 jul. 2015.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Componente Especializado Da Assistência Farmacêutica: Inovação para a garantia do acesso a medicamentos no SUS. Brasília, 163p.2014b..

BURISCH, J. et al. 2013. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. **Journal of Crohn's and Colitis**, v.7,p. 322–337, 2013.

CARIAS, C. M. et al. Exceptional circumstance drug dispensing: history and expenditures of the Brazilian Ministry of Health. **Revista De Saude Publica**, v. 45, n. 2, 2011.

CIMZIA. Responsável técnico: Gisele H. V. C. Teixeira. São Paulo: **AstraZeneca do Brasil Ltda**, 2016. Bula de remédio.

COHEN, R.D. the pharmacoconomics of biologic therapy for IBD. **Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.** v. 7, p.103–109, 2010.

CUFFARI, C. Diagnostic Considerations in Pediatric Inflammatory Bowel Disease Management. **Gastroenterology e Hepatology**, v 5, n 11 Nov 2009.

DANESE, S et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. **World j gastroenterol**, v. 11, n. 16, p.7227–7236, 2005.

DIGNASS, A. et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. **Journal of Crohn's and Colitis**, v.4, p. 28–62, 2010.

ELIXHAUSER, A., STEINER, C., HARRIS, D.R., COFFEY, R. M. Comorbidity measures for use with administrative data. **Med Care**, v.36, p8-27, . 1998.

ENTYVIO. Responsável técnico: Carla A. Inpossinato. São Paulo: **Takeda Pharma Ltda**, 2016. Bula de Remédio.

FLOYD et al. The Economic and Quality-of-Life Burden of Crohn's Disease in Europe and the United States, 2000 to 2013: A Systematic Review. **Dig Dis Sci**, v. 60, p. 299-312, 2015.

GRUPO DE ESTUDOS DA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL DO BRASIL. Consensus guidelines for the management of inflammatory bowel disease. *Arq Gastroenterol*, v. 47, n. 3, Jul-Set 2010.

HA, C.; KORNBLUTH, A. Vedolizumab as a Treatment for **Crohn's Disease and Ulcerative Colitis**. **Gastroenterology & Hepatology**, v.10, n. 12 Dez 2014.

HABR-GAMA, A. et al. Doença de Crohn intestinal: manejo. *Rev Assoc Med Bras*, v. 57, n. 1, p. 10-13, 2011.

HANAUER, S. B. Review article: aminosalicylates in inflammatory bowel disease. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 20 Suppl. 4, p. 60–65, 2004.

HART, A. L., NG, S. C. Crohn's disease. **Medicine**, v.45, n.5, p. 282-290, 2015.

IRVING, P. M. et al. Review article: appropriate use of corticosteroids in Crohn's disease *Aliment Pharmacol Ther*, v. 26, p. 313–329, 2007.

JUILLERAT, P. et al. Appropriate maintenance treatment for Crohn's disease: Results of a multidisciplinary international expert panel — EPACT II. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 3, p. 241–249, 2009.

KAPLAN, G. G.; NG, S. C. Understanding and Preventing the Global Increase of Inflammatory Bowel Disease. **Gastroenterology**, v. 152, n.2, p. 313-321, Fev 2017.

KAPPELMAN, M. D, et al. Direct health care costs of Crohn's disease and ulcerative colitis in us children and adults. **Gastroenterology**, v. 135, p. 1907–1913, 2008.

LAL, S.; STEINHART, A. H. Antibiotic therapy for Crohn's disease: A review. **Can J Gastroenterol**, v. 20, n. 10, Out 2006.

LANGHORST, J. et al. Noninvasive markers in the assessment of intestinal inflammation in inflammatory bowel diseases: performance of fecal lactoferrin, calprotectin, and PMN-elastase, CRP, and clinical indices. **Am J Gastroenterol**, v. 103, n.1, p. 162-169, Out 2007.

LICHTENSTEIN, G.R., HANAUER, S.B., SANDBORN, W.J., Practice parameters committee of american college of gastroenterology.management of Crohn's disease in adults. **Am J Gastroenterol**, v. 104, n. 2, p. 465-483, 2009.

LOFTUS, E. V. JR. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. **Gastroenterology**, v. 126, p. 1504–1517, 2004.

MAGRO, F. et al. Third european evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorder. **Journal of crohn's and colitis**, v. 11, n. 6, p 649–670, jun 2017.

MOLODECKY, N. A. et al. Increasing Incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. **Gastroenterology**, v. 142, n. 46-54, 2012.

MOREIRA, A.L.; Tratamento cirúrgico na doença de Crohn. **Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto**, UERJ.2012.

NITZAN, O et al. Role of antibiotics for treatment of inflammatory bowel disease. **World J Gastroenterol**, v. 12, n. 3, 1078-1087, Jan 2016.

PARIENTE, B. et al. Development of the Crohn's disease digestive damage dcore, the Le'mann Score. **Inflamm Bowel Dis**, v.17, n. 6, Jun 2011.

PARRAY, F. Q. et al. Crohn's Disease: A surgeon's perspective. **Saudi J Gastroenterol**, v. 17, n.1, p. 6–15, Jan-Fev 2011.

PEYRIN-BIROULET, L. et al.The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. **Am J Gastroenterol**, v. 105, n. 2, p. 289-297,Fev 2010.

QUAN, H et. al. Coding Algorithms for Defining Comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 Administrative Data. **Medical Care**, v. 43, n.11, Nov 2005.

QUEIROZ, O.V. et al. Relacionamento de registros de grandes bases de dados: estimativa de parâmetros e validação dos resultados, aplicados ao relacionamento dos registros das autorizações de procedimentos ambulatoriais de alta complexidade com os registros de sistema de informações hospitalares. **Cad. Saúde Colet.**, Rio de Janeiro, v.18, n. 2, p. 298-308, 2010.

SAFARPOUR, A. R.; HOSSEINI, S. V.; MEHRABANI, D. Epidemiology of inflammatory bowel diseases in Iran and Asia: A mini review. **Iran J Med Sci**, v. 38, n. 2 Suppl, p. 140-149, Jun 2013.

SATSANGI, J. et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. **Gut**, v. 55, p. 749–753, 2006.
SCHREIBER, S. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. **Therapeutic Advances in Gastroenterology**, v.4, . 6, p. 375-389, 2011.

SCRIBANO, M. L.; PRANTERA, C. Use of antibiotics in the treatment of Crohn's disease. **World J Gastroenterol**, v. 19, n. 5, p. 648-653, Fev 2013.

SIPPONEN, T. et al. Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings. **Inflamm Bowel Dis.**, v.14, n.1, p.40-46, Jan 2008

SOUZA, M. H. L. P. et al. Evolução da ocorrência (1980-1999) da doença de Crohn e da retocolite ulcerativa ildiopática e análise das suas características clínicas em um hospital universitário do sudeste do Brasil. **Arq Gastroenterol**, v. 39, n. 2, Abr-Jun 2002.

STANGE, E. F. et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. **Gut**, v. 55 Suppl, p. i1-i15, 2006.

TRIANAFILLIDIS, J. K.; MERIKAS, E.; GEORGOPOULOS, F. Current and emerging drugs for the treatment of inflammatory bowel disease. **Drug Des Devel Ther**, v. 5, p. 185–210, 2011.

VAN ASSCHE, G. et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 4, p. 7-27, 2010.

VAVRICKA, S.R. et al. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. **Inflamm Bowel Dis**, v. 21, p.1982-1992, 2015.

VERMEIRE, S. et al. Correlation Between the Crohn's Disease Activity and Harvey–Bradshaw Indices in Assessing Crohn's Disease Severity. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 8, p.357–363, 2010.

WALSHAM, N. E.; SHERWOOD, R.A. Fecal calprotectin in inflammatory bowel disease. **Clinical and Experimental Gastroenterology**, v.9, p.21–29, 2016.

WILKINS, T.; JARVIS, K.; PATEL, J. Diagnosis and management of Crohn's disease. **American Family Physician**, v.84, n. 12, Dez 2011.

ZENLEA, T.; PEPPERCORN, M.A. Immunosuppressive therapies for inflammatory bowel disease. **World J Gastroenterol**, v. 20, n. 12, p. 3146-3152, Mar 2014.