

Tratamento da artrite reumatoide no Sistema Único de Saúde, Brasil: gastos com infliximabe em comparação com medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos, 2003 a 2006

Treatment of rheumatoid arthritis in the Brazilian Unified National Health System: expenditures on infliximab compared to synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs, 2003-2006

Tratamiento de la artritis reumatoide en el Sistema Único de Salud, Brasil: gastos con infliximab, comparado con los fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos, 2003-2006

Juliana de Oliveira Costa ¹
Alessandra Maciel Almeida ²
Augusto Afonso Guerra Junior ²
Mariangela Leal Cherchiglia ¹
Eli Iola Gurgel Andrade ¹
Francisco de Assis Acurcio ²

Abstract

This study aimed to characterize the profile of users and related expenses with infliximab and synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARD) for rheumatoid arthritis treatment in the Brazilian Unified National Health System (SUS). We constructed a cohort from 2003 to 2006 drawing on databases of the SUS Outpatient Information System. Analyses were stratified by clinical and socio-demographic characteristics. We calculated average monthly expenditure per individual follow-up year and the factors that influenced it. The cohort consisted of 26,228 patients, mostly female, between 40 and 59 years of age, living in the Southeast of Brazil, and diagnosed with Felty's syndrome. Medicines for rheumatoid arthritis totalized BRL 74,306,087.18, of which infliximab accounted for 70%. Median monthly per capita expenditure was BRL 3,466.03 for patients receiving infliximab compared to BRL 143.85 for patients treated with synthetic DMARD. Drug treatment for rheumatoid arthritis was the main expense in SUS, with high economic impact from infliximab. Sex, diagnosis, age, and region of residence were factors that influenced expenditures.

Rheumatoid Arthritis; Health Expenditures; Unified Health System

Resumo

Neste trabalho buscou-se caracterizar o perfil dos usuários e os gastos relacionados com infliximabe e medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) sintéticos para tratamento da artrite reumatoide no Sistema Único de Saúde (SUS), Brasil. Uma coorte de 2003-2006 foi construída com base nos dados do Sistema de Informação Ambulatorial do SUS, e as análises foram estratificadas por características clínicas e sociodemográficas. Calculou-se o gasto médio mensal per capita para cada ano de seguimento e fatores que o influenciaram. Foram incluídos 26.228 pacientes, a maioria mulheres entre 40-59 anos, residentes na macrorregião Sudeste e com diagnóstico de síndrome de Felty. Medicamentos para artrite reumatoide somaram R\$ 74.306.087,18. A mediana de gasto mensal per capita foi de R\$ 3.466,03 para pacientes que usaram infliximabe versus R\$ 143,85 para os que usaram MMCD sintéticos. O tratamento medicamentoso para artrite reumatoide constituiu a principal despesa no SUS, com elevado impacto econômico devido ao infliximabe. Sexo, diagnóstico, idade e região de residência foram fatores que influenciaram os gastos.

Artrite Reumatoide; Gastos em Saúde; Sistema Único de Saúde

¹ Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil.

² Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil.

Correspondência

J. O. Costa

Programa de Pós-graduação em Saúde Pública, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais.

Av. Alfredo Balena 190, Belo Horizonte, MG 31130-100, Brasil.

juliana.olic@gmail.com

Introdução

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

Com a progressão da doença, os pacientes desenvolvem incapacidade para a realização de atividades diárias e profissionais. Nos países em desenvolvimento, após dez anos, estima-se que metade desses pacientes seja incapaz de manter um trabalho de tempo integral ⁴. Também apresentam expectativa de vida reduzida em três a dez anos dependendo da gravidade e tempo da doença ².

O tratamento dos pacientes portadores de artrite reumatoide envolve a utilização precoce dos medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) – fármacos que previnem o dano e preservam a integridade e funcionalidade articular. A primeira linha de tratamento é constituída por MMCD sintéticos, como o metotrexato, leflunomida, sulfassalazina e antimaláricos, dentre outros. Ao apresentar falha terapêutica a pelo menos dois esquemas de MMCD sintéticos, é indicado o uso de MMCD biológicos, que atuam com maior especificidade nos fatores responsáveis pela inflamação na artrite reumatoide. Dentre eles se destacam os bloqueadores do fator de necrose tumoral ².

No Sistema Único de Saúde (SUS), o acesso aos MMCD para o tratamento da artrite reumatoide é feito pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), anteriormente denominado Programa de Medicamentos de Dispensação Excepcional/Alto Custo (PMAC) ⁵. O infliximabe foi o primeiro MMCD biológico padronizado para o tratamento da artrite reumatoide e está disponível desde 2002 ⁶. Em 2006, o etanercepte e o adalimumabe foram incorporados como opções de tratamento ⁷. Desses, o infliximabe correspondeu entre 16% e 40% das prescrições em estudos brasileiros efetuados em 2010 ^{8,9}.

Os gastos do Ministério da Saúde com medicamentos desse programa cresceram aproximadamente 106% no período de 2000 a 2007 ¹⁰. Entre 2000 e 2004, as doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo representaram cerca de 22% dos diagnósticos dos pacientes

atendidos no programa ¹¹. Nesse mesmo período, o infliximabe ocupou a segunda posição do maior gasto mensal médio *per capita*, no valor de R\$ 5.945,58 ± 3.010,57 (desvio-padrão) ¹². Em 2007, a artrite reumatoide foi a quarta doença de maior impacto orçamentário, consumindo 10,4% dos recursos ¹⁰.

Estudos demonstraram que MMCD biológicos têm custo elevado, sendo o custo anual do tratamento por paciente estimado entre € 13.500 e € 15.000 ¹³, e cerca de AUD 20.000 ¹⁴. No Brasil, Monteiro & Zanini ¹⁵ concluíram que um ciclo de tratamento de 48 meses com esquema terapêutico convencional seguido de biológico custou R\$ 1.701.286,76, e Venson et al. ¹⁶ estimaram em R\$ 19.698,00 o custo de seis meses de tratamento com infliximabe.

Apesar do alto custo relacionado aos medicamentos biológicos, o número de usuários atendidos por diagnóstico e por medicamento, bem como a sua trajetória no SUS, são desconhecidos. A dificuldade de descrever os gastos do Ministério da Saúde com os pacientes atendidos no SUS deve-se ao fornecimento dos medicamentos, que é realizado por meio da Autorização de Procedimento de Alto Custo (APAC). A APAC é gerada para fins de pagamento, focada no medicamento e não no indivíduo, que pode apresentar diversos registros ¹¹. Atualmente é possível realizar estudos de acompanhamento dos registros do paciente nos sistemas de informação do SUS utilizando a técnica de pareamento determinístico-probabilístico de bases de dados. Essa técnica permite combinar os registros referentes a um mesmo indivíduo em um único registro ¹⁷.

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

Material e métodos

Desenho

Trata-se de uma coorte histórica de âmbito nacional, no período de 2003 a 2006, abrangendo usuários do PMAC. Essa base de dados unificada foi desenvolvida por meio de uma colaboração entre os grupos de pesquisa em Farmacoepidemiologia e em Economia da Saúde, ambos da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), baseando-se no pareamento determinístico-probabilístico dos registros existentes em duas outras bases de dados do SUS – Subsistema de Procedimentos de Alta Complexidade, do SIA/SUS e

Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), conforme procedimentos metodológicos e principais resultados descritivos publicados^{11,12,17}.

Critérios de inclusão e exclusão

Os pacientes incluídos foram aqueles: (i) que receberam um ou mais dos seguintes medicamentos para o tratamento da artrite reumatoide: azatioprina, ciclosporina, cloroquina, hidroxiquina, infliximabe, leflunomida e metotrexato; (ii) diagnosticados com as seguintes doenças de acordo com a 10ª revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-10): síndrome de Felty (M05.0), doença reumatoide do pulmão (M05.1), vasculite reumatoide (M05.2), artrite reumatoide com comprometimento de outros órgãos ou sistemas (M05.3), outras artrites reumatoides soropositivas (M05.8), artrite reumatoide soropositiva não especificada (M05.9), artrite reumatoide soronegativa (M06.0), doença de Still do adulto (M06.1), bursite reumatoide (M06.2), nódulo reumatoide (M06.3), poliartropatia inflamatória (M06.4), outras artrites reumatoides não especificadas (M06.8), artrite reumatoide não especificada (M06.9); e (iii) que entraram no programa no período de 2003 a 2006. A data de entrada foi definida pela menor data entre o primeiro registro de cobrança da APAC e a data de início do tratamento declarada. A data de saída da coorte foi definida como a maior data do registro de cobrança para o paciente.

Os critérios de exclusão foram: (i) pacientes em uso de medicamentos não padronizados para os códigos CID-10 citados; e (ii) pacientes com idade inferior a 18 anos.

Análise de gasto

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

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

Os gastos individuais foram estratificados por período de seguimento e descritos de acordo com as variáveis sociodemográficas – sexo, idade (dicotomizada pela mediana), macrorregião de residência (Norte, Nordeste, Sul, Sudeste e Centro-oeste), além do diagnóstico no início do tratamento agrupado segundo doença de ba-

se (M05.3, M05.8, M05.9, M06.0, M06.2, M06.3, M06.8, M06.9) ou complicação (M05.0, M05.1, M05.2).

Análise estatística

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

Para a comparação de frequências foi utilizado o teste qui-quadrado. Para a comparação de médias entre dois grupos utilizou-se o teste não paramétrico de Mann Whitney e para comparações múltiplas o teste de Kruskal Wallis. A escolha dos testes foi devido aos gastos total e individual não apresentarem distribuição normal segundo o teste de Kolmogorov-Smirnov.

O nível de significância adotado foi de 5%. As análises estatísticas foram feitas utilizando-se o *software* SPSS 17 (SPSS Inc., Chicago, Estados Unidos).

Os valores monetários para o período de 2003 a 2006 foram atualizados para dezembro de 2011 pelo *Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo* do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE; <http://www.ibge.gov.br>).

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG.

Resultados

Características da coorte

No período de 2003 a 2006, foram atendidos pelo PMAC 26.228 pacientes portadores de artrite reumatoide. A grande maioria (98,6%) era brasileira, do sexo feminino (4,25 mulheres para cada homem), entre 40 e 59 anos, residente na macrorregião Sudeste e com ano de entrada em 2006. Os diagnósticos mais frequentes segundo o capítulo CID-10 foram a síndrome de Felty e a artrite reumatoide soropositiva não especificada. Observou-se diferenças estatisticamente significantes quando comparadas as características do grupo de pacientes que efetuou tratamento apenas com MMCD sintéticos e aquele que utilizou infliximabe pelo menos uma vez durante o tempo de seguimento. Verificou-se que no grupo que usou infliximabe houve uma maior proporção de homens, maior participação da macrorregião Centro-oeste, menor participação da macrorregião Sul, maior proporção de jovens e pacientes entrando na coorte em 2004, quando comparado ao grupo que utilizou MMCD sintéticos (Tabela 1).

Tabela 1

Características dos pacientes com artrite reumatoide atendidos pelo Programa de Medicamentos de Dispensação Excepcional/Alto Custo (PMAC). Brasil, 2003-2006 (N = 26.228).

Características	Total		MMCD sintéticos		Infliximabe		Valor de p *
	n	%	n	%	n	%	
Sexo							
Feminino	21.230	80,9	19.595	81,4	1.635	76,3	< 0,001
Masculino	4.998	19,1	4.490	18,6	508	23,7	
Macrorregião de residência							
Centro-oeste	1.885	7,2	1.467	6,1	418	19,5	< 0,001
Nordeste	4.679	17,8	4.342	18,0	337	15,7	
Norte	318	1,2	287	1,2	31	1,4	
Sudeste	14.242	54,3	13.090	54,3	1.152	53,8	
Sul	5.104	19,5	4.899	20,3	205	9,6	
Faixa etária (anos)							
18-19	280	1,1	251	1,0	29	1,4	< 0,001
20-29	2.288	8,7	2.063	8,6	225	10,5	
30-39	4.234	16,1	3.813	15,8	421	19,6	
40-49	6.631	25,3	6.048	25,1	583	27,2	
50-59	6.806	25,9	6.274	26,0	532	24,8	
60-69	4.096	15,6	3.850	16,0	246	11,5	
70-79	1.533	5,8	1.447	6,0	86	4,0	
80 ou mais	360	1,4	339	1,4	21	1,0	
Ano de entrada							
2003	5.182	19,8	4.719	19,6	463	21,6	< 0,001
2004	7.112	27,1	6.341	26,3	771	36,0	
2005	5.941	22,7	5.435	22,6	506	23,6	
2006	7.993	30,5	7.590	31,5	403	18,8	
Diagnóstico							
Síndrome de Felty	12.853	49,0	12.071	50,1	782	36,5	< 0,001
Artrite reumatoide soropositiva não especificada	4.795	18,3	4.115	17,1	680	31,7	
Outras artrites	3.158	12,0	2.948	12,2	210	9,8	
Artrite reumatoide não especificada	2.269	8,7	2.014	8,4	255	11,9	
Outras artrites reumatoides não especificadas	1.064	4,1	999	4,1	65	3,0	
Artrite reumatoide com comprometimento de outros órgãos e sistemas	1.052	4,0	972	4,0	80	3,7	
Doença reumatoide do pulmão	437	1,7	418	1,7	19	0,9	
Vasculite reumatoide	368	1,4	346	1,4	22	1,0	
Poliartropatia inflamatória	131	0,5	110	0,5	21	1,0	
Doença de Still do adulto	76	0,3	69	0,3	7	0,3	
Nódulo reumatoide	25	0,1	23	0,1	2	0,1	

Fonte: Base Nacional de Usuários de Medicamentos de Dispensação Excepcional no SUS.

MMCD: medicamentos modificadores do curso da doença (azatioprina, ciclosporina, disfosfato de cloroquina, leflunomida, metotrexato, sulfasalazina, sulfato de hidroxicloquina).

* Teste de χ^2 de Pearson.

O tempo de permanência no programa variou de dispensação única (6,5%) a 47 meses (0,8%) com mediana de 11 meses em tratamento.

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

Categorias de gastos

Dentre os valores pagos pelo SUS com procedimentos ambulatoriais e medicamentos de alto custo utilizados pelos pacientes durante o período de acompanhamento da coorte (2003-2006), pode-se observar que o gasto com medicamen-

tos (R\$ 99.663.754,30) correspondeu à maior parcela da despesa (92,17%) (Tabela 2).

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

Evolução do gasto ao longo do período de acompanhamento

O gasto total com medicamentos para o tratamento de artrite reumatoide foi entre 2,4 e 3,1 vezes maior para pacientes que utilizaram infliximabe em uma população 10,9 vezes menor, quando comparado a pacientes que utilizaram MMCD sintéticos. Os gastos individuais foram superiores para o grupo que utilizou infliximabe

Tabela 2

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

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

Fonte: Base Nacional de Usuários de Medicamentos de Dispensação Excepcional no SUS.

durante todo o período de seguimento ($p < 0,001$), e não houve diferença entre os grupos no uso de outros medicamentos para tratamento de comorbidades. Ao longo do seguimento foi observada queda nos valores totais do gasto, acompanhada de queda no número de pacientes da coorte (Tabela 3).

Gasto por características clínicas e sociodemográficas

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

Quanto à idade, os gastos foram maiores em pacientes com 50 anos ou mais ($p < 0,001$) no grupo que utilizou apenas MMCD sintéticos. No grupo que utilizou infliximabe os gastos foram

mais elevados nos pacientes jovens, porém as diferenças não foram estatisticamente significantes. Ao avaliar a distribuição do gasto por faixa etária para o grupo que utilizou apenas MMCD sintéticos, as maiores médias *per capita* e medianas foram registradas para pacientes entre 70 e 79 anos (R\$ 154,04 ± 127,39; R\$ 151,03) e 80 anos ou mais de idade (R\$ 154,68 ± 108,71; R\$ 143,85). Já para o grupo que utilizou infliximabe as maiores médias *per capita* e medianas foram identificadas nas faixas etárias de 18 a 19 anos (R\$ 5.645,48 ± 14.857,59; R\$ 2.948,79), 20 a 29 (R\$ 5.403,51 ± 11.281,87; R\$ 3.543,78) e 80 anos ou mais (R\$ 7.351,07 ± 5.172,70; R\$ 5.897,57).

Com relação ao diagnóstico, os maiores gastos *per capita* foram relacionados ao tratamento de complicações da artrite reumatoide quando comparados com a doença de base em ambos os grupos ($p < 0,05$). Ao avaliar segundo a classificação CID-10, verificaram-se maiores médias *per capita* e mediana no grupo que utilizou MMCD sintéticos para outras artrites (R\$ 155,53 ± 111,23; R\$ 158,82), nódulo reumatoide

Tabela 3

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

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

Fonte: Base Nacional de Usuários de Medicamentos de Dispensação Excepcional no SUS.

DP: desvio-padrão; MMCD: medicamentos modificadores do curso da doença (azatioprina, ciclosporina, disfosfato de cloroquina, leflunomida, metotrexato, sulfasalazina, sulfato de hidroxicloquina).

* Teste de Mann Whitney para médias entre grupos.

Tabela 4

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

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

Fonte: Base Nacional de Usuários de Medicamentos de Dispensação Excepcional no SUS.

DP: desvio-padrão; MMCD: medicamento modificador do curso da doença (azatioprina, ciclosporina, disfosfato de cloroquina, leflunomida, metotrexato, sulfasalazina, sulfato de hidroxicloroquina).

* Teste de Mann Whitney para médias entre categorias;

** Teste de Kruskal Wallis para médias entre categorias.

(R\$ 231,79 ± 314,05; R\$ 146,41) e outras artrites reumatóides não especificadas (R\$ 144,92 ± 105,79; R\$ 162,99). Para pacientes que utilizaram infliximabe as maiores médias e medianas foram verificadas para o tratamento da síndrome de Felty (R\$ 4.724,99 ± 9.299,89; R\$ 3.466,03) e artrite reumatoide não especificada (R\$ 4.269,31 ± 3.543,38; R\$ 3.927,46). Com relação ao gasto total, os maiores gastos foram identificados para síndrome de Felty (47,9% e 34,5%) e para artrite reumatoide soropositiva não especificada (20,8% e 34,3%) para os grupos MMCD sintéticos e infliximabe, respectivamente.

A avaliação segundo macrorregião de residência indicou haver diferença nos gastos entre pelo menos duas macrorregiões em ambos os grupos avaliados. Para pacientes que utilizaram MMCD sintéticos o menor gasto médio *per capita* foi verificado para a macrorregião Sul, e para os pacientes que utilizaram infliximabe o menor gasto *per capita* foi identificado na macrorregião Norte ($p < 0,001$). Ao considerar as Unidades Federativas, verificou-se que São Paulo foi res-

ponsável por 51% do total dos gastos com solicitações de medicamentos para o tratamento de artrite reumatoide, obtendo os maiores valores percentuais para todos os anos de seguimento (46,9%, 54,8%, 54,4% e 57,8% respectivamente). Observou-se que o número de solicitações de medicamentos para a artrite reumatoide foi maior segundo a concentração de reumatologistas por habitante¹⁸ e a classificação do Índice de Desenvolvimento Humano (IDH)¹⁹ do município de residência do paciente (Figura 1).

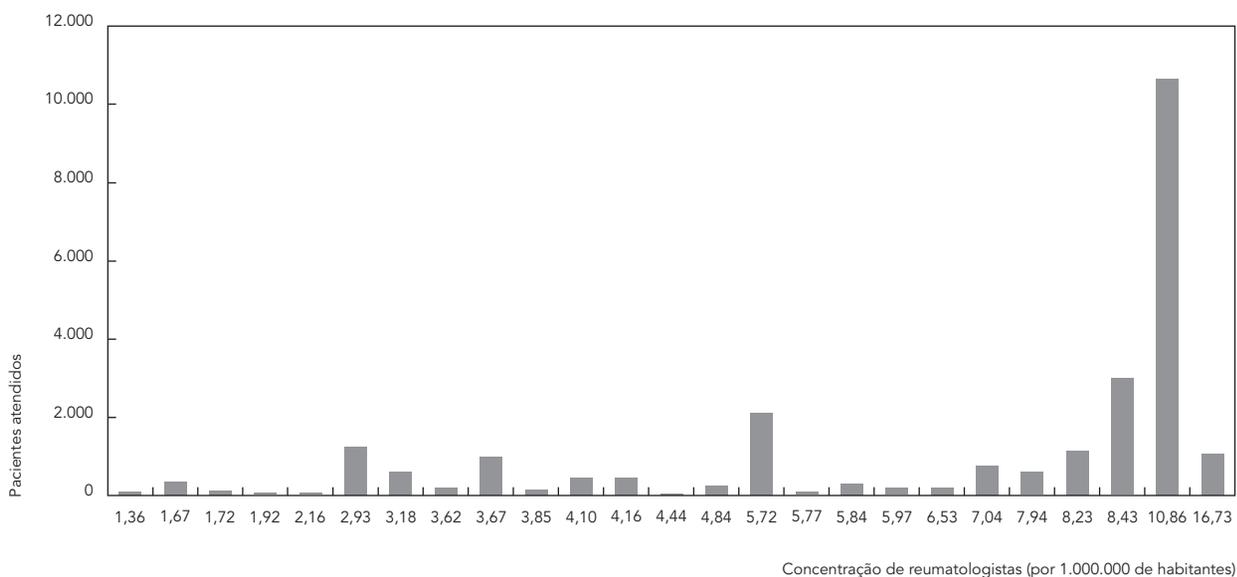
Discussão

A população de pacientes atendida para o tratamento da artrite reumatoide pelo PMAC no período de 2003 a 2006 foi constituída em sua maioria por mulheres, entre 40 e 59 anos e mediana de 49 anos de idade. Esse perfil está de acordo com os dados epidemiológicos sobre a doença^{1,2}, bem como o descrito em estudos brasileiros^{8,9,20}.

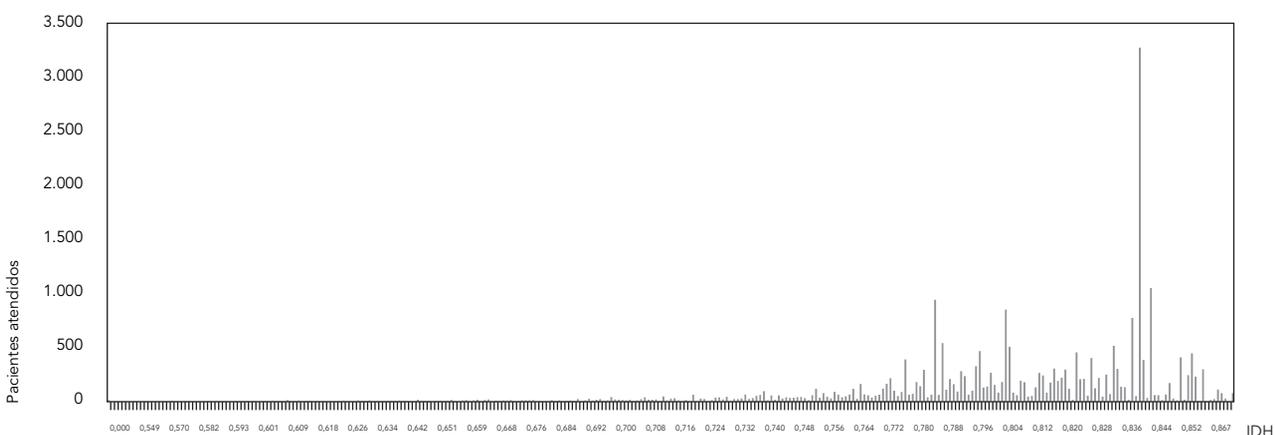
Figura 1

Número de pacientes atendidos no Programa de Medicamentos de Dispensação Excepcional/Alto Custo (PMAC) para artrite reumatoide segundo (a) concentração de reumatologistas/1.000.000 habitantes e (b) Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) dos municípios de residência.

1a) Concentração de reumatologistas/1.000.000 habitantes



1b) IDH dos municípios de residência



Titton et al.⁹ avaliaram uma coorte nacional de início em fevereiro de 2010 e duração de dez meses, envolvendo 1.037 pacientes que permaneceram em tratamento para artrite reumatoide por $2,09 \pm 2,39$ (desvio-padrão) anos. Em um estudo transversal⁸ que envolveu 923 pacientes que usaram infliximabe, etanercepte e adalimumabe

pelo SUS durante o mês de março de 2010, os autores relataram que o maior número de solicitações de medicamentos ocorreu para pacientes com diagnóstico de outras artrites reumatóides soropositivas e de artrite reumatoide soronegativa. Apenas 8% das solicitações corresponderam à síndrome de Felty. Em uma coorte retrospectiva

realizada em São Paulo no período entre 2002 e 2005 envolvendo 1.381 pacientes em tratamento para artrite reumatoide, as manifestações extra-articulares ocorreram em 23,3% dos pacientes, sendo a prevalência de síndrome de Felty de 2%²⁰.

Neste estudo, o maior número de solicitações de medicamentos e os maiores gastos percentuais com relação ao gasto total foram obtidos para o diagnóstico de síndrome de Felty e artrite reumatoide soropositiva não especificada. A síndrome de Felty é a coexistência de artrite reumatoide, neutropenia e esplenomegalia, e ocorre em menos de 1% dos pacientes acometidos por artrite reumatoide²¹. O elevado registro segundo esse diagnóstico levanta uma das limitações da utilização de bases de dados administrativos como fonte de informações, podendo estar relacionado principalmente com preenchimento incorreto deste campo no formulário de solicitação do medicamento; à ausência de critérios para diagnósticos diferenciais de artrite reumatoide no protocolo clínico; e mesmo à dificuldade de se determinar esta síndrome, que pode ser confundida com a “pseudo-síndrome de Felty”, com prevalência duas vezes maior que a síndrome de Felty²¹.

Com relação aos MMCD sintéticos, o metotrexato é o medicamento de escolha para o tratamento da artrite reumatoide, sendo a leflunomida utilizada em casos de contraindicação ou falha terapêutica a este agente². Entre 2002 e 2005, Louzada-Júnior et al.²⁰ relataram que 71% dos pacientes usavam metotrexato, dos quais 20% o utilizavam em associação. Nesse estudo, a leflunomida representou 55% das solicitações de MMCD sintéticos de 2003 a 2006. No entanto, a apresentação oral de metotrexato foi padronizada no SUS apenas em 2009⁵, de maneira que a parcela dos pacientes que solicitaram leflunomida e demais MMCD sintéticos poderia estar em uso concomitante de metotrexato por custeio próprio.

Estudos estimam que de 5% a 6% dos pacientes com artrite reumatoide sejam elegíveis para tratamento com infliximabe baseado nos critérios de inclusão do ensaio clínico ATTRACT e nos critérios estabelecidos pela Sociedade Britânica de Reumatologia¹⁴. A taxa de exposição a cinco MMCD biológicos relatada no estudo de Tilton et al.⁹ foi de 9,2% paciente/ano, e o biológico mais utilizado foi o infliximabe (40%). Neste estudo, 4,1% dos procedimentos pagos pelo Ministério da Saúde corresponderam ao infliximabe, abrangendo 8,2% dos pacientes da coorte. Apesar de representar uma pequena parcela dos procedimentos aprovados, o gasto com infliximabe correspondeu a cerca de 70% do gasto total no período de seguimento.

No final do período de avaliação deste estudo, o valor do procedimento pago pelo Ministério da Saúde para o infliximabe sofreu reajuste de R\$ 1.847,00 (2002) para R\$ 3.260,00 (outubro de 2006)²². Também em 2006, foram incorporados etanercepte e o adalimumabe como opções de tratamento⁷. Neste estudo, o gasto com medicamentos para artrite reumatoide durante o período de 2003 a 2006 foi de R\$ 74.306.086,09. Estudos em períodos subsequentes evidenciaram o impacto dessas mudanças, sendo relatados gastos com medicamentos para o tratamento de artrite reumatoide de R\$ 147.232.846,74 (2007)¹⁰, R\$ 231.047.931,00 (2008)²³ e R\$ 351.872.288,00 (2009)²³.

Apesar de a amostra ser predominantemente do sexo feminino, os gastos individuais com medicamentos foram superiores no sexo masculino no grupo que utilizou infliximabe pelo menos uma vez durante o tratamento. Observou-se também uma maior proporção de homens no grupo que usou esse medicamento quando comparado ao grupo MMCD sintéticos. Diferenças entre os sexos têm sido relatadas com relação ao prognóstico, curso da doença e resposta ao tratamento, favorecendo os homens²⁴. Com relação à prescrição, estudo de registro de base de dados de biológicos da Suécia verificou que a terapia com anti-TNF (bloqueadores do fator de necrose tumoral) foi prescrita para as mulheres com um maior nível de atividade da doença quando este indicador foi avaliado subjetivamente, porém num mesmo nível que os homens quando o indicador foi avaliado objetivamente. Dessa forma, elas receberam anti-TNF tardiamente quando comparadas aos homens, sugerindo um viés de prescrição²⁴.

Não foi observada diferença entre gastos *per capita* segundo a idade para pacientes que utilizaram infliximabe. Esse resultado pode estar relacionado ao impacto econômico da artrite reumatoide, que decorre principalmente da perda de produtividade²⁵, acarretando a instituição de um tratamento mais caro e agressivo, incluindo o infliximabe, nas faixas etárias economicamente ativas.

Estudos internacionais que avaliaram o perfil de utilização de biológicos relacionaram o uso destes medicamentos ao número de médicos reumatologistas/habitante¹⁴, ao produto interno bruto (PIB), às diferentes prioridades e preferências entre países, à presença de protocolos e guias terapêuticos e ao preço dos medicamentos²⁶. No CEAf não existe um valor máximo estipulado pelo Ministério da Saúde para efetuar o repasse de recursos, sendo este determinado pela demanda dos indivíduos aos procedimentos oferecidos. Dessa forma, diferenças no acesso ao

diagnóstico e tratamento entre as macrorregiões e estados podem refletir na distribuição dos recursos¹⁰. Uma análise dos dados da *Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios*, de 1998 a 2003, demonstrou que no Brasil o acesso é fortemente influenciado pela condição social e pelo local de residência, favorecendo aqueles com maior poder aquisitivo e os residentes na macrorregião Sudeste²⁷. Neste trabalho, verificou-se uma tendência de maior dispensação de medicamentos em municípios com IDH mais elevado.

Estudo de demografia médica realizado no Brasil em 2011¹⁸ identificou 1.243 reumatologistas, com uma relação reumatologista/habitante três vezes superior à mediana nacional no Distrito Federal e no Estado de São Paulo. Além disso, esse estado ocupou o primeiro lugar na posição relativa do PIB no país durante o período de 2002 a 2006²⁸. Esses dados vão ao encontro dos achados deste estudo, no qual o Estado de São Paulo foi responsável por cerca 51% do gasto total do Ministério da Saúde. Carias et al.¹⁰ demonstraram que São Paulo apresentou os maiores gastos *per capita* durante os anos de 2000 a 2007. Demais trabalhos que avaliaram medicamentos de alto custo identificaram maiores gastos para a macrorregião Sudeste^{11,12}. No presente estudo, de 2003 a 2006, os maiores gastos totais foram registrados para essa macrorregião bem como a maior média *per capita* para pacientes que utilizaram infliximabe. Para pacientes que usaram apenas MMCD sintéticos, a maior média *per capita* foi verificada na macrorregião Centro-oeste.

A disponibilização dos medicamentos biológicos é uma questão de abordagem complexa para os sistemas de saúde, uma vez que os recursos disponíveis são finitos e as inovações tecnológicas mais custosas¹⁴. A dificuldade de acesso ao atendimento e o custo do medicamento foram apontados por reumatologistas brasileiros como as principais dificuldades enfrentadas pelo indivíduo no tratamento da artrite reumatoide²⁹. Com a introdução dos MMCD biológicos, verificaram-se aumento dos gastos médicos diretos, no qual os medicamentos corresponderam entre 66% e 91,8% dos gastos^{30,31}. Michaud et al.¹³ relataram um custo anual entre 1999 e 2001 para pacientes em terapia com medicamentos biológicos de US\$ 19.016 enquanto o custo para pacientes que não receberam biológicos foi de US\$ 6.164. Neste estudo, de 2003 a 2006, a mediana de gasto mensal com medicamentos para pacientes que utilizaram infliximabe foi de R\$ 3.466,03, comparada a R\$ 143,85 para pacientes tratados com demais MMCD sintéticos.

Gastos elevados ressaltam a importância de estabelecer critérios bem definidos para o fornecimento dos medicamentos de alto custo, uma

vez que alternativas terapêuticas eficazes e mais baratas podem ser utilizadas previamente. O Ministério da Saúde tem estabelecido critérios para racionalizar esse uso por meio da publicação dos *Protocolos Clínicos de Diretrizes Terapêuticas*, e a decisão sobre o fornecimento desses medicamentos fica a cargo do gestor de cada estado e do médico prescritor¹². No caso da artrite reumatoide, o protocolo vigente prevê a possibilidade de utilização dos MMCD biológicos infliximabe, etanercepte e adalimumabe na mesma linha de tratamento, sob a justificativa de não haver diferenças com relação à eficácia dos mesmos. No entanto, um estudo realizado no Paraná sob a perspectiva do SUS, relatou maior efetividade em anos de vida ajustados por qualidade para o etanercepte, seguido de adalimumabe e infliximabe. Além disso, ao considerar os custos dos medicamentos, melhor relação de custo-efetividade foi obtida para o adalimumabe e etanercepte comparados ao infliximabe¹⁶. Atualmente, também estão aprovados para fornecimento dos MMCD biológicos certolizumabe, golimumabe, rituximabe, abatacepte e tocilizumabe³².

O desenvolvimento de novas tecnologias, frequentemente mais caras, e a concepção cada vez mais clara de instituir o tratamento precoce da artrite reumatoide contribuirão para o aumento da demanda por medicamentos de alto custo¹³. Além dos usuários e médicos, os laboratórios farmacêuticos e o Poder Judiciário exercem grande pressão para o fornecimento das tecnologias assim que elas surgem no mercado, sendo os medicamentos para a artrite reumatoide um dos principais alvos de judicialização em Minas Gerais³³.

Vieira et al.³⁴ identificaram um aumento de 252% nos gastos com medicamentos do PMAC de 2003 a 2007. Os mais onerosos eram constituídos de fármacos protegidos por patentes. Nesse contexto, a produção de biossimilares que custam entre 20% e 30% menos que os medicamentos novos poderá contribuir para a melhoria da gestão de recursos públicos na assistência farmacêutica. Para o tratamento da artrite reumatoide, o primeiro biossimilar já em fase de teste na Europa é o infliximabe, cuja patente expirará globalmente em 2014^{35,36}.

Este trabalho considerou apenas os gastos do Ministério da Saúde, sendo que o financiamento dos medicamentos do programa é feito com recursos da União e contrapartida dos estados. Dessa forma, há uma defasagem entre os valores remunerados pela APAC e o custo real para o SUS dos medicamentos estudados. Outra limitação consiste na utilização de base de dados administrativos, considerando os aspectos estruturais – como as lacunas de informação clínica e o caráter de faturamento, que restringem a possibilida-

de de se realizarem avaliações mais minuciosas. Entretanto, a análise dos dados possibilitou traçar o perfil dos usuários e avaliar a abrangência do programa para pacientes com artrite reumatoide, bem como os gastos associados ao tratamento destes pacientes.

Conclusão

Os medicamentos constituíram a principal despesa registrada no sistema ambulatorial do SUS para o tratamento de pacientes portadores de artrite reumatoide. Os gastos com pacientes que utilizaram infliximabe foram mais elevados do que com aqueles que usaram apenas MMCD

sintéticos. Sexo, diagnóstico, idade e região de residência são fatores que influenciam os gastos. As diferenças de gastos observadas entre macrorregiões parecem indicar iniquidade no acesso ao diagnóstico e tratamento, sendo observada uma tendência de maior dispensação de medicamentos em municípios com IDH mais elevado. Contudo, são necessários estudos específicos para uma análise mais aprofundada. O número de pacientes atendidos pelo PMAC, bem como o elevado gasto associado, ressaltam o desafio de uma gestão eficiente de recursos mediante o aumento da demanda por medicamentos de alto custo e a manutenção dos princípios de universalidade e equidade do SUS.

Resumen

Este trabajo caracterizó el perfil de los usuarios y los gastos con infliximab y fármacos modificadores de la enfermedad (FARME) sintéticos para tratamiento de la artritis reumatoide en el Sistema Único de Salud (SUS), Brasil. Se construyó una cohorte de 2003-2006 a partir de bases de datos del Sistema de Información Ambulatorio de SUS y los análisis fueron estratificados por características clínicas y sociodemográficas. Se calculó el promedio de gasto per cápita mensual por año de seguimiento y los factores que influyeron en él. Fueron incluidos 26.228 pacientes, la mayoría mujeres, entre 40-59 años que vivían en Sudeste y con diagnóstico del síndrome de Felty. Se gastaron R\$ 74.306.087,18 con medicamentos para la artritis reumatoide. El gasto medio mensual per cápita fue de R\$ 3.466,03 en pacientes que utilizaran infliximab frente a R\$ 143,85 para los que usaron FARME sintéticos. El tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide fue el principal gasto en el SUS, con alto impacto económico debido al infliximab. El sexo, diagnóstico, edad y región de residencia fueron factores que influyeron en el gasto.

Artritis Reumatoide; Gastos en Salud; Sistema Único de Salud

Colaboradores

J. O. Costa participou da idealização do artigo, trabalhou na análise e na interpretação dos dados, redigiu a primeira versão do artigo e participou da sua revisão crítica. A. M. Almeida colaborou na idealização do artigo, auxiliou na redação e na sua revisão crítica. A. A. Guerra Junior auxiliou na análise e interpretação dos dados e na revisão crítica do artigo. M. L. Cherchiglia e E. I. G. Andrade contribuíram na elaboração e revisão crítica do texto. F. A. Acurcio participou da idealização do artigo, contribuiu na análise e interpretação dos dados, na revisão crítica e aprovou a versão final a ser publicada.

Agradecimentos

Aos membros dos grupos de pesquisa em Farmacoepidemiologia e Economia da Saúde da Universidade Federal de Minas Gerais, pela disponibilização dos dados e discussões sobre as informações do estudo. F. A. Acurcio e M. L. Cherchiglia são bolsistas de produtividade do CNPq e do Programa Pesquisador Mineiro da FAPEMIG. E. I. G. Andrade é bolsista de produtividade do CNPq.

Referências

- Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2005; 4: 130-6.
- Mota LMH, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Rezen-de-Fronza LS, Bertolo MB, et al. Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol* 2012; 52:152-74.
- Marques Neto JE, Gonçalves ET, Langen LFOB, Cunha MFL, Radominski S, Oliveira SM, et al. Estudo multicêntrico da prevalência da artrite reumatoide do adulto em amostras da população brasileira. *Rev Bras Reumatol* 1993; 33:169-73.
- World Health Organization. Chronic rheumatic conditions. <http://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/> (acessado em 18/Nov/2012).
- Ministério da Saúde. Portaria nº 2.981, de 26 de novembro de 2009. Aprova o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. *Diário Oficial da União* 2009; 30 nov.
- Secretaria de Assistência à Saúde, Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS nº 865, de 12 de novembro de 2002. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: artrite reumatoide. *Diário Oficial da União* 2002; 8 nov.
- Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Ministério da Saúde. Portaria SCTIE nº 66, de 6 de novembro de 2006. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: artrite reumatoide. *Diário Oficial da União* 2006; 6 nov.
- Wiens A, Grochowski MC, Pontaroli DR, Venson R, Correr CJ, Pontarolo R. Perfil dos usuários de anticitocinas disponibilizadas pelo Sistema Único de Saúde no Estado do Paraná para o tratamento da artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol* 2012; 52:208-13.
- Titton DC, Silveira IG, Louzada-Junior P, Hayata AL, Carvalho HM, Ranza R, et al. Registro brasileiro de biológicos: processo de implementação e resultados preliminares do BiobadaBrasil. *Rev Bras Reumatol* 2011; 51:152-60.
- Carias CM, Vieira FS, Giordano CV, Zucchi P. Exceptional circumstance drug dispensing: history and expenditures of the Brazilian Ministry of Health. *Rev Saúde Pública* 2011; 45:233-40.
- Acurcio FA, Brandão CMR, Guerra Júnior AA, Cherchiglia ML, Andrade IG, Almeida AM, et al. Perfil demográfico e epidemiológico dos usuários de medicamentos de alto custo no Sistema Único de Saúde. *Rev Bras Estud Popul* 2009; 26:263-82.
- Brandão CMR, Guerra Júnior AA, Cherchiglia ML, Andrade EIG, Almeida AM, Silva GD, et al. Gastos do Ministério da Saúde do Brasil com medicamentos de alto custo: uma análise centrada no paciente. *Value Health* 2011; 14(5 Suppl 1):S71-7.
- Hoebert JM, Mantel-Teeuwisse AK, van Dijk L, Bijlsma JW, Leufkens HG. Do rheumatoid arthritis patients have equal access to treatment with new medicines? Tumour necrosis factor-alpha inhibitors use in four European countries. *Health Policy* 2012; 104:76-83.
- Lu CY, Williams KM, Day RO. The funding and use of high-cost medicines in Australia: the example of anti-rheumatic biological medicines. *Aust New Zealand Health Policy* 2007; 4:2.
- Monteiro RDC, Zanini AC. Análise de custo do tratamento medicamentoso da artrite reumatoide. *Rev Bras Ciênc Farm* 2008; 44:25-33.
- Venson R, Wiens A, Correr CJ, Otuki ME, Grochowski MC, Pontaroli DRS, et al. Avaliação econômica das anticitocinas adalimumabe, etanercepte e infliximabe no tratamento da artrite reumatoide no Estado do Paraná. *Physis (Rio J.)* 2011; 21:359-76.
- Coeli CM, Camargo Jr. KR. Avaliação de diferentes estratégias de blocagem no relacionamento probabilístico de registros. *Rev Bras Epidemiol* 2002; 5:185-95.
- Conselho Federal de Medicina; Conselho Regional de Medicina de São Paulo. Demografia médica no Brasil: dados gerais e descrições de desigualdades. São Paulo: Conselho Federal de Medicina/Conselho Regional de Medicina de São Paulo; 2011.
- Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento. Atlas do desenvolvimento humano no Brasil. <http://www.pnud.org.br/atlas/> (acessado em 09/Nov/2012).
- Louzada-Junior P, Souza BDB, Toledo RA, Ciconelli RM. Análise descritiva das características demográficas e clínicas de pacientes com artrite reumatoide no Estado de São Paulo, Brasil. *Rev Bras Reumatol* 2007; 47:84-90.
- Rosenstein ED, Kramer N. Felty's and pseudo-Felty's syndromes. *Semin Arthritis Rheum* 1991; 21:129-42.
- Ministério da Saúde. Portaria nº 2.577, de 27 de outubro de 2006. Aprova o Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional. *Diário Oficial da União* 2006; 10 nov.
- Schneiders R. Caracterização dos gastos do Ministério da Saúde com medicamentos para artrite reumatoide, no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, no período de 2008 a 2009 [Dissertação de Mestrado]. Brasília: Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília; 2012.
- Arkema EV, Neovius M, Joelsson JK, Simard JF, van Vollenhoven RF. Is there a sex bias in prescribing anti-tumour necrosis factor medications to patients with rheumatoid arthritis? A nationwide cross-sectional study. *Ann Rheum Dis* 2012; 71:1203-6.
- Azevedo AB, Ferraz MB, Ciconelli RM. Indirect costs of rheumatoid arthritis in Brazil. *Value Health* 2008; 11:869-77.
- Nolte E, Newbould J, Conklin A. International variation in the usage of medicines: a review of the literature. Cambridge: RAND Corporation; 2010.
- Travassos C, Oliveira EXG, Viacava F. Desigualdades geográficas e sociais no acesso aos serviços de saúde no Brasil: 1998 e 2003. *Ciênc Saúde Coletiva* 2006; 11:975-86.

28. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Contas regionais do Brasil: série 1995-2009. http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/economia/contasregionais/2009/defaultrepond_zip.shtm (acessado em 15/Out/2012).
29. Ferraz MB, Soares PC, Riera R, Ciconelli RM. Conduta no diagnóstico e tratamento dos pacientes com artrite reumatóide no Brasil – respostas dos médicos a um questionário de avaliação. *Acta Reumatol Port* 2009; 34:44-51.
30. Michaud K, Messer J, Choi HK, Wolfe F. Direct medical costs and their predictors in patients with rheumatoid arthritis: a three-year study of 7,527 patients. *Arthritis Rheum* 2003; 48:2750-62.
31. Bagatini F. Estimativa dos custos relacionados à artrite reumatoide em pacientes atendidos por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica/MS na Farmácia Escola UFSC/PMF [Dissertação de Mestrado]. Florianópolis: Programa de Pós-graduação em Farmácia, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina; 2010.
32. Brasil. Portaria nº 24, de 10 de setembro de 2012. Torna pública a decisão de incorporar os medicamentos golimumabe, certolizumabe pegol, rituximabe, abatacepte e tocilizumabe, bem como a manutenção dos medicamentos infliximabe, adalimumabe e etanercepte para o tratamento da artrite reumatoide no Sistema Único de Saúde. *Diário Oficial da União* 2012; 11 set.
33. Campos Neto OH, Acurcio FA, Machado MAA, Ferré F, Barbosa FLV, Cherchiglia ML, et al. Médicos, advogados e indústria farmacêutica na judicialização da saúde em Minas Gerais, Brasil. *Rev Saúde Pública* 2012; 46:784-90.
34. Vieira FS. Gasto do Ministério da Saúde com medicamentos: tendência dos programas de 2002 a 2007. *Rev Saúde Pública* 2009; 43:674-81.
35. European Medicines Agency. Applications for new human medicines under evaluation by the Committee for Medicinal Products for Human Use. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/10/WC500133505.pdf (acessado em 09/Nov/2012).
36. Ledford H. “Biosimilar” drugs poised to penetrate market. *Nature* 2010; 468:18-9.

Recebido em 31/Jan/2013

Versão final reapresentada em 20/Jun/2013

Aprovado em 13/Ago/2013