

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA**

POLIANE BARBOSA SAMPAIO BUFFON

**USO DE RECURSOS EM SAÚDE E CUSTOS EM PACIENTES COM ARTRITE
REUMATOIDE EM TRATAMENTO COM TERAPIA BIOLÓGICA NO SUS**

**VITÓRIA
2021**

POLIANE BARBOSA SAMPAIO BUFFON

**USO DE RECURSOS EM SAÚDE E CUSTOS EM PACIENTES COM ARTRITE
REUMATOIDE EM TRATAMENTO COM TERAPIA BIOLÓGICA NO SUS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal do Espírito Santo como requisito para obtenção do título de Doutora em Saúde Coletiva na área de Concentração Política e Gestão em Saúde.

Orientadora: Profa. Dra. Valéria Valim

Coorientadora: Profa. Dra. Eliana Zandonade

VITÓRIA
2021

Ficha catalográfica disponibilizada pelo Sistema Integrado de Bibliotecas - SIBI/UFES e elaborada pelo autor

S192u Sampaio Buffon, Poliane Barbosa, 1985-
USO DE RECURSOS EM SAÚDE E CUSTOS EM
PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE EM
TRATAMENTO COM TERAPIA BIOLÓGICA NO SUS : Uso
de recursos em saúde e custos diretos em pacientes com artrite
reumatoide em terapia biológica: Dados do Sistema Único de
Saúde (SUS) / Poliane Barbosa Sampaio Buffon. - 2021.
124 f. : il.

Orientadora: Valéria Valim.

Coorientadora: Eliana Zandonade.

Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) - Universidade
Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências da Saúde.

1. Epidemiologia. 2. Terapia Biológica. 3. Doenças
Reumáticas. 4. Artrite reumatoide. 5. Custos em saúde. 6.
Saúde Pública. I. Valim, Valéria. II. Zandonade, Eliana. III.
Universidade Federal do Espírito Santo. Centro de Ciências da
Saúde. IV. Título.

CDU: 614

POLIANE BARBOSA SAMPAIO BUFFON

**USO DE RECURSOS EM SAÚDE E CUSTOS EM PACIENTES COM ARTRITE
REUMATOIDE EM TRATAMENTO COM TERAPIA BIOLÓGICA NO SUS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal do Espírito Santo como requisito para obtenção do título de Doutora em Saúde Coletiva, na Área de Epidemiologia.

COMISSÃO EXAMINADORA

Profª Drª Valéria Valim

Universidade Federal do Espírito Santo
Orientadora

Profª Drª Eliana Zandonade

Universidade Federal do Espírito Santo
Coorientadora

Profª Drª Mirhelen Mendes de Abreu

Universidade Federal do Rio de Janeiro
Membro Permanente Externo

Prof Dr Thiago Dias Sarti

Centro Universitário Norte do Espírito Santo
Membro Permanente Interno

Prof Dr Nagela Valadão Cade

Universidade Federal do Espírito Santo
Membro Permanente Externo

Prof Dr José Geraldo Mill

Universidade Federal do Espírito Santo
Membro Permanente Interno

Prof Dr Janderson Mendes Coqueiro

Universidade Federal do Espírito Santo
Membro Suplente Externo

Profª Drª Ketty Lysie Libardi Lira Machado
Universidade Federal do Espírito Santo
Membro Suplente Interno

*Aos meus pais Silvério e Rosária, que com amor e
doação me permitiram chegar até aqui.*

*Ao Júnior, meu marido, companheiro e apoiador,
dando suporte emocional e físico para que eu
pudesse concluir as etapas desta jornada.*

*Ao meu filho, Tito, que essa minha trajetória possa
te inspirar.*

“Mesmo quando tudo parece desabar, cabe a mim decidir entre rir ou chorar, ir ou ficar, desistir ou lutar; porque descobri, no caminho incerto da vida, que o mais importante é o decidir.”

(Cora Coralina)

AGRADECIMENTOS

À Deus por me amparar nos momentos difíceis, mostrar os caminhos nas horas incertas e me suprir em todas as minhas necessidades.

Aos meus pais Silvério e Rosária, que iluminaram o caminho da minha vida. Obrigada por desde a infância insistir que a educação seria nossa herança. Foi pelos seus ensinamentos e dedicação que eu concretizei esse sonho.

À minha mãe, minha amiga e meu maior exemplo de amor e de força. Agradeço por se fazer tão presente mesmo distante, por me incentivar e por ser um dos principais motivos para eu querer sempre me superar para te orgulhar.

Ao meu amor, marido e melhor amigo Júnior, pela força, compreensão e pela parceria. A você que me inspira todos os dias sobre perseverança e sobre não desistir.

Ao meu filho, meu raio de sol, pequeno Tito, expresso minha gratidão, confessadamente emocionada. Filho, obrigada por cada sorriso, por cada palavra mágica que me desperta leveza e alegria de viver. Mamãe te ama sem medida.

Aos meus irmãos, os primeiros e melhores amigos dessa vida. Obrigada pelo encorajamento, apoio e amizade em todos os momentos da minha vida.

À Valéria Valim, pela orientação dessa tese, mas principalmente, por ter me ouvido quando disse que estava grávida e precisava de um recomeço. Gratidão por ter me estendido a mão quando mais precisei dentro do meio acadêmico. Jamais esquecerei o seu incentivo para que concluísse esse doutorado.

À Professora Mirhelen, por me aceitar sem mesmo me conhecer e pelo incentivo na orientação, disponibilidade pessoal e bom humor. Suas palavras sempre me dão conforto, mesmo durante o caos.

Agradeço à professora Eliana Zandonade, pela oportunidade de tê-la como orientadora de Especialização, Mestrado e Coorientadora de Doutorado.

Ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da UFES e a seus professores, obrigada pela oportunidade de concretizar meu crescimento científico e profissional.

Aos amigos que a UFES me deu, Milena, Livia, Rosalva e Bruna Ferreira, vocês são um presente de Deus na minha vida.

À minha querida amiga Bruna Costa, ao qual a parceria vai além do Doutorado, agradeço pela convivência, paciência, pelo compartilhamento e pelas risadas, que fizeram desse período mais leve e prazeroso.

Agradeço aos antigos e novos amigos, que me motivam a seguir com meus objetivos e fazem dos meus dias mais prazerosos. Um abraço afetuoso aos amigos que me acompanham nessa caminhada desde o início.

Aos colegas de trabalho pela parceria. Gratidão por todo apoio na fase final da defesa.

À toda minha família (Vovó Nízia, Tios, Tias, Sobrinhos e Sobrinhas, Primos e Primas) pelo apoio, torcida e confiança que sempre depositam em mim.

Às pessoas com Artrite Reumatóide que contribuíram para essa pesquisa.

Ao Matheus Albuquerque, pela ajuda na aplicação das técnicas estatísticas.

Agradeço à Secretaria Estadual de Saúde do Espírito Santo, em nome de Gabrielli Freitas, pela autorização para realização da pesquisa e pelo fornecimento de todos os dados necessários para esse estudo.

Agradeço ao apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior-Capes-Brasil que me concedeu uma bolsa.

Aos membros da banca da minha defesa, agradeço imensamente pelo tempo empenhado na conclusão desse trabalho, que vem sendo construído por várias mãos, mãos de pessoas como vocês, dedicadas para que tenhamos um sistema de saúde mais inclusivo e de qualidade.

RESUMO

Introdução: Esta pesquisa foi motivada pela necessidade de análise na trajetória de pacientes frente à introdução das novas terapias efetivas para o tratamento da Artrite Reumatoide (AR). O tratamento com drogas modificadoras do curso da doença sintéticas convencionais (csDMARD) e DMARD biológicas (bDMARD) para AR são fornecidas pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Os medicamentos biológicos disponíveis são ditos dispendiosos. Apurar os custos econômicos associados a AR é uma ação importante para a tomada de decisão. A tese foi dividida em três partes, sendo a primeira parte uma análise farmacoepidemiológica, através de dados secundários, com tendência temporal, do perfil de pacientes diagnosticados com AR em tratamento com terapia biológica atendidos nas Farmácias Cidadãs do Espírito Santo; a segunda parte apresenta resultados de um estudo qualitativo que mostra os percursos trilhados através de uma experiência individual de pacientes diagnosticados com AR em tratamento com terapia biológica e; a terceira parte abrange uma análise que retrata o uso de recursos e a valoração desses recursos dos pacientes diagnosticados com AR sob a perspectiva do SUS. **Objetivo:** Avaliar as características epidemiológicas do uso de recursos em saúde e os custos sob a perspectiva ampliada do SUS, através do mapeamento da trajetória de todos os pacientes com artrite reumatoide atendidos com terapias biológicas no estado do Espírito Santo. **Metodologia:** Coorte de retrospectiva de dados secundários em série histórica, com intuito de analisar o perfil, a série temporal e estimar o uso de recursos em saúde e os custos, através do mapeamento da trajetória de todos os pacientes com AR atendidos com terapias biológicas nas dez farmácias públicas, denominadas Farmácias Cidadãs, distribuídas nos municípios do estado do Espírito Santo, atendidos entre 2009 e 2017. Foi adotado a técnica do *record linkage* na utilização conjunta do banco de dados das farmácias cidadãs do ES entre o Boletim de Produção Ambulatorial (BPAB) e o Sistema de Informação Hospitalar (SIH) e a Autorização de Procedimento de Alta Complexidade (APAC). Foi realizada uma análise de sensibilidade sobre os preços PMVG e o PF de cada medicamento utilizado para AR fornecido pelo SUS, por intermédio da mudança de variáveis chaves dentro do modelo, a fim de compreender diferentes cenários de gastos e de valores de negociação. Foi realizado também um estudo de abordagem qualitativa, realizado com dez sujeitos com AR em uso de terapia biológica, cadastrados em uma Farmácia

Cidadã. A produção do material se deu por entrevista aberta, na qual, após a transcrição, os dados foram analisados pela técnica de Análise de Conteúdo, na modalidade Análise Temática. Sugiram duas categorias, a saber: Limites dos Itinerários Terapêuticos – que aferem gastos financeiros, o afastamento laboral e a trajetória do diagnóstico do tratamento; e Potencialidades dos Itinerários Terapêuticos – conhecimento sobre o próprio tratamento e acesso ao SUS. **Resultados:** Houve 9.804 solicitações para o tratamento com as terapias biológicas, com dispensação concentradas nas Farmácias Cidadãs da Região Metropolitana do estado (69%); com predominância de mulheres (84%), e idade média de 56 anos; o medicamento com maior prevalência foi o Adalimumabe (40%), seguido do Infliximabe (21%), com um gasto total de R\$ 6.335.100,71. Dos 902 pacientes atendidos com AR em uso de DMARDb, 783 foram identificados, após *record linkage*, entre 2009 e 2017. Após a integração dos 3 bancos de dados BPAB, SIH e APAC, foi possível parear 386 (42,8%) pacientes. Desses, 83,9% eram mulheres, de 56 \pm 12,2 anos. No período, foram realizados 1147 procedimentos ambulatoriais e hospitalares, sendo 77,41% ambulatoriais e 22,59% de internação. Ao avaliar os gastos médios dos procedimentos (BPAB- R\$96.556,08; SIH-R\$765.644,00), observa-se que apesar da SHI apresentar um número significativamente menor de procedimentos, o seu custo representa 88,80% dos recursos utilizados. O custo médio por paciente, ao ano, com medicamentos (DMCDB + DMCDcs), considerando os cenários máximo, médio e mínimo foi de R\$ 3.548.775,00, R\$ 2,753.441,00 e R\$ 2.090.033,00. A soma de todos os custos médios de todos os procedimentos foi de R\$ 862.200,22, no período do estudo. Considerando o valor estimado do cenário médio para medicamentos, isso significa que, os custos com terapia biológica representam 94,27% dos custos com medicamentos e 91,4% de todos os custos. No estudo dos itinerários terapêuticos a renda familiar foi uma questão significativa das experiências, marcando as histórias de vida, e contada em suas narrativas; percebeu-se fragilidades no diagnóstico precoce, mas que as experiências vivenciadas no decorrer do processo para o diagnóstico e tratamento correto proporcionaram aos pacientes uma aquisição de conhecimento sobre a doença. **Conclusão:** O *linkage* de bancos do SUS possibilitou a (re)construção da trajetória dos pacientes com AR em larga escala e a estimativa de uso de recursos e custos com o tratamento da AR no Brasil. O gasto com terapia biológica é progressivo e representa 91,4% de todos os custos. No itinerário percorrido pelos participantes dessa pesquisa é perceptível à demora do diagnóstico e, com isso

a piora dos sinais/ou sintomas da doença. Nenhum dos participantes foi diagnosticado em menos de um ano de apresentação das características da doença, independente de ser um paciente assistido integralmente no SUS ou de ter um plano de saúde e, as dificuldades no itinerário foram as mesmas, ou seja, diagnóstico tardio e impacto na renda familiar.

Palavras-Chave: Terapia Biológica; Doenças Reumáticas; Epidemiologia; Artrite Reumatoide, Custo.

ABSTRACT

Introduction: This research was motivated by the need to analyze the trajectory of patients facing the introduction of new effective therapies for the treatment of Rheumatoid Arthritis (RA). Treatment with conventional synthetic disease-modifying drugs (csDMARD) and biological DMARD (bDMARD) for RA are provided by the Unified Health System (SUS). Available biological medicines are said to be expensive. Assessing the economic costs associated with AR is an action of great importance for decision making. The thesis was divided into three parts, the first part being a pharmacoepidemiological analysis, through secondary data, with a temporal trend, the profile of patients diagnosed with RA undergoing treatment with biological therapy treated at the Citizens' Pharmacies in Espírito Santo; the second part presents the results of a qualitative study that shows the paths taken through an individual experience of patients diagnosed with RA undergoing treatment with biological therapy and; the third part covers an analysis that portrays the use of resources and the valuation of these resources by patients diagnosed with RA from the perspective of the SUS. **Objective:** To assess the epidemiological characteristics of the use of health resources and costs under the broad perspective of the SUS by mapping the trajectory of all patients with rheumatoid arthritis treated with biological therapies in the state of Espírito Santo. **Methodology:** Retrospective cohort of secondary data in historical series, in order to analyze the profile, time series and estimate the use of health resources and costs by mapping the trajectory of all RA patients treated with biological therapies in ten public pharmacies, called Citizen Pharmacies, distributed in the municipalities of the state of Espírito Santo, served between 2009 and 2017. The record linkage technique was adopted in the joint use of the database of citizen pharmacies in ES between the Outpatient Production Bulletin (BPAB) and the System of Hospital Information (SIH) and High Complexity Procedure Authorization (APAC). A sensitivity analysis was carried out on the PMVG and PF prices of each drug used for RA provided by the SUS, through the change of key variables within the model, in order to understand different scenarios of expenses and trading values. A study with a qualitative approach was also carried out, carried out with ten subjects with RA using biological therapy, registered in a Citizen's Pharmacy. The material was produced through an open interview, in which, after transcription, the data were analyzed using the Content Analysis technique, in the Thematic Analysis modality. Two categories

suggest, namely, Limits of Therapeutic Itineraries – which measure financial expenses, absence from work and the trajectory of treatment diagnosis; and Potentialities of Therapeutic Itineraries – knowledge about the treatment itself and access to SUS.

Results: There were 9,804 requests for treatment with biological therapies, with dispensing concentrated in Citizen Pharmacies in the Metropolitan Region of the state (69%); with a predominance of women (84%), and mean age of 56 years; the drug with the highest prevalence was Adalimumab (40%), followed by Infliximab (21%), with a total expense of R\$ 6,335,100.71. Of the 902 patients treated with RA using DMARDb, 783 were identified, after record linkage between 2009 and 2017. After the integration of the 3 databases BPAB, SIH and APAC, it was possible to match 386 (42.8%) patients. Of these, 83.9% were women, aged 56 12.2 years. During the period, 1147 outpatient and inpatient procedures were performed, 77.41% outpatients and 22.59% inpatients. When evaluating the average costs of these procedures (BPAB-R\$96,556.08; SIH-R\$765,644.00), it is observed that despite the SHI having a significantly lower number of procedures, its cost represents 88.80% of the resources used. The average cost per patient per year, with medicines (DMCDB + DMARDcs), considering the maximum, average and minimum scenarios was R\$ 3,548,775.00, R\$ 2,753,441.00 and R\$ 2,090,033.00. The sum of all the average costs of all procedures was R\$862,200.22 during the study period. Considering the estimated average scenario value for drugs, this means that biological therapy costs represent 94.27% of drug costs and 91.4% of all costs. In the study of therapeutic itineraries, family income was a significant issue of experiences, marking life stories, and told in their narratives; weaknesses in the early diagnosis were noticed, but the experiences lived during the process for the correct diagnosis and treatment provided the patients with an acquisition of knowledge about their disease.

Conclusion: The linkage of SUS banks enabled the (re)construction of the trajectory of patients with RA on a large scale and the estimation of the use of resources and costs with the treatment of RA in Brazil. Spending on biological therapy is progressive and represents 91.4% of all costs. In the itinerary taken by the participants of this research, the delay in the diagnosis is noticeable and, with it, the worsening of the signs/or symptoms of the disease. None of the participants were diagnosed in less than a year of presenting the characteristics of the disease, regardless of being a total SUS patient or having a private health plan, and the difficulties in the itinerary were the same, that is, late diagnosis and impact on family income.

Keywords: Biological Therapy; Rheumatic Diseases; epidemiology; Rheumatoid arthritis, Costs.

LISTA DE ABREVIATURAS

ABA	Abatacepte
ADA	Adalimumabe
ANVISA	Agencia Nacional de Vigilância Sanitária
AR	Artrite Reumatoide
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
BPS	Banco de Preços em Saúde
APAC	Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade
BPAB	Boletim de Produção Ambulatorial
CAR -	Colégio Americano de Reumatologia
CEAF	Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
CERTO	Certolizumabe
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
bDMARD	Drogas Modificadoras do Curso da Doença Biológicas
csDMARD	Drogas Modificadoras do Curso da Doença Sintéticos
EBSERH	Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares
ES	Espírito Santo
ETA	Etanercepte
FDA	Food and Drug Administration
FR	Fator Reumatoide
GEAF	Gerência Estadual de Assistência Farmacêutica
GOLI	Golimumabe
HUCAM	Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes
INF	Infliximabe
IGP-M	Índice Geral de Preços do Mercado
IT	Itinerário Terapêutico
PCDT	Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PMAC	Programa de Medicamentos de Dispensação
PCR	Proteína C Reativa
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

RTX	Rituximabe
SESA	Secretaria de Estado de Saúde
SIASG	Sistema Integrado de Administração e Serviços Gerais
SIH	Sistema de Informação Hospitalar
SUS	Sistema Único de Saúde
TNF	Fator de Necrose Tumoral
TOCI	Tocilizumabe
UFES	Universidade Federal do Espírito Santo
VS	Velocidade de Hemossedimentação

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	18
2. REVISÃO DA LITERATURA	24
2.1 Artrite Reumatoide: definições e aspectos epidemiológicos.....	24
2.2 Artrite Reumatoide no Sistema Único de Saúde.....	31
2.3 Itinerário Terapêutico.....	34
2.4 Utilização de recursos de saúde e Custos.....	46
3. OBJETIVOS	49
OBJETIVO GERAL	49
3.1 Objetivo do Artigo 1	49
3.2 Objetivo do Artigo 2.....	49
3.3 Objetivo do Artigo 3.....	49
4. ARTIGOS	50
4.1 Artigo 1 - Submetido a Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde “Tendência temporal de prescrição de terapias biológicas para artrite reumatoide”.....	50
4.2 Artigo 2 - Submetido a Revista Cadernos Saúde Coletiva “Itinerários terapêuticos de sujeitos com artrite reumatoide em uso de terapia biológica no SUS: limites e potencialidades”	65
4.3 Artigo 3 - Uso de recursos em saúde e custos diretos em pacientes com artrite reumatoide em terapia biológica: Dados do Sistema Único de Saúde (SUS).....	79
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS TESE	105
REFERÊNCIAS GERAIS	106
ANEXOS	113
APÊNDICES	126

1 INTRODUÇÃO

As doenças reumáticas compreendem um extenso grupo de enfermidades crônicas, em sua maioria de causas desconhecidas e que apresentam sintomas comuns, como dor e reação inflamatória local ou geral, podendo tornar o paciente incapaz (WOLF; PFLEGER, 2003). Essas patologias afetam o sistema musculoesquelético, em qualquer período da vida, podendo causar impactos psicológicos, físicos e sociais para os pacientes, que em seu conjunto representam um relevante problema de saúde pública (PICAVET; HOEYMANS, 2004; BARROS; FRANCISCO; ZANCHETTA, et al., 2011).

Cerca de 10% da população mundial sofre de algum tipo de doença reumática e, dentro desse vasto grupo de doenças, a Artrite Reumatoide (AR) se destaca por ser a mais comum. Com uma prevalência que varia de 0,3% a 1% em adultos de países desenvolvidos e que pode chegar a 5%, dependendo do grupo e da faixa etária estudada com a doença (PEREIRA; VALIM; ZANDONADE, 2009; VAN VOLLENHOVEN, 2010; FIRESTEIN, 2014; FAFA, et al., 2015; WHO, 2016).

O diagnóstico precoce é de extrema importância na AR, pois o início imediato do tratamento pode mudar o curso da patologia, diminuindo a atividade da doença e prevenindo lesões que podem gerar incapacidades funcionais (MOTA; LAURINDO; SANTOS NETO, 2010; NEOVIUS, et al., 2011).

Nas duas últimas décadas, o tratamento medicamentoso da AR teve um intenso desenvolvimento, que se deve, em grande parte, ao advento da biotecnologia, que possibilitou entender melhor o período da patogênese no nível celular e molecular, desempenhando um papel-chave no tratamento da doença. As terapias medicamentosas estabelecidas para a AR podem ser realizadas com as Drogas Modificadoras do Curso da Doença Não Biológicas (csDMARD), que são medicamentos antirreumáticos específicos, considerados o esteio da terapia e que consiste na primeira classe de agentes a serem usados. Entretanto, outras drogas estão sendo utilizadas atualmente, como as Drogas Modificadoras do Curso da Doença Biológicas (bDMARD) (MOTA, 2009; HARROLD; REED; LEQUERRÉ; FARRAN; MÉNARD, et al., 2015; ATZENI et al., 2015).

As bDMARD, também conhecidas como terapias biológicas, agentes biológicos ou moduladores imunobiológicos, surgiram no Brasil, no ano de 2000, trazendo novas

perspectivas para a terapia da AR, o que possibilitou oferecer uma nova escolha de tratamento medicamentoso para os pacientes em que o déficit funcional e o dano estrutural seriam inevitáveis (MOTA, 2009; MOTA et al., 2012; ROSMAN, 2013; BRASIL, 2018).

Embora essas drogas pareçam ser, atualmente, as medicações mais efetivas no controle da AR, estão sendo realizados estudos de segurança e efetividade a longo prazo, através da criação de registros locais, capazes de coletar dados de uma variada população de pacientes com a doença tratados na prática diária, são os chamados 'registros em terapia biológica'. O Registro Brasileiro de Monitoração de Terapias Biológicas em Doenças Reumáticas - BiobadaBrasil, mostrou através de relatórios que é fundamental estimar o risco relativo de ocorrer efeitos colaterais e avaliar a eficácia das bDMARD, para identificar eventos adversos (BIOBADABRASIL, 2008; INOTAI, et al., 2011; ROSMAN, 2013; LIAO; KARLSON, 2015; RANZA,2018).

As moléculas recombinantes e os anticorpos monoclonais, capazes de intervir na sinalização dos processos celulares, se multiplicam em um rápido ritmo e, assim, novas possibilidades terapêuticas (trocas de terapia biológica) podem ser acrescentadas ao tratamento do paciente com artrite reumatoide (LEQUERRÉ; FARRAN; MÉNARD, et al., 2015).

Após pelo menos seis meses de terapia com bDMARD, exceto o certolizumabe pegol, que deve ser realizado por três meses, e com a atividade da doença moderada ou alta, pode ser realizada a substituição por uma nova bDMARD. Considera-se falha primária, quando o medicamento não atinge o objetivo terapêutico em nenhum momento durante o período adequado de observação, de 3 a 6 meses; ou falha secundária, quando, após a resposta satisfatória inicial, há recidiva da doença, com piora da sua atividade (MOTA, 2009).

Como ocorre em qualquer classe de fármacos, é necessário atentar-se às possibilidades de eventos adversos causados pelo uso de terapias biológicas, aspecto que ganha uma maior dimensão dada a intensa ação das moléculas sobre processos imunológicos (HUSCHER; MERKESDAL; THIELE, 2006; ZINK, 2008).

Uma alternativa para avaliar os resultados, a longo prazo, dos antagonistas do Fator de Necrose Tumoral (TNF) é a análise da sobrevivência do tratamento da AR, pois, a taxa de retenção da droga pode ser considerada um resultado de todas as

variáveis que afetam a descontinuidade do tratamento e pode vir a representar uma medida indireta geral do valor de um medicamento na prática clínica (IANNONE, et al., 2012).

A sobrevida do tratamento com a terapia biológica pode variar de acordo com inúmeros fatores, desde fatores intrínsecos da própria doença, do tempo de observação do estudo, do fato de ser o primeiro tratamento ou um tratamento subsequente, às diferentes classes de medicamentos, entre outros aspectos (IANNONE, et al, 2012). Como esses medicamentos são de alto custo é importante determinar quais os pacientes terão uma resposta adequada e por quanto tempo isso ocorrerá. A análise da sobrevivência do fármaco pode ser interpretada como um parâmetro de eficácia, segurança e tolerabilidade (GERALDINO-PARDILLA; BATHON, 2015; TAYLOR, 2015; MOTA et al., 2018).

No Brasil, existem oito medicamentos com agentes biológicos registrados e disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS), são eles: etanercepte, infliximabe, adalimumabe, golimumabe, certolizumabe pegol, rituximabe, adatacepte e tocilizumabe. São medicamentos que possuem eficácia comprovada e são considerados medicamentos de alto custo para a saúde pública (BIOBADABRASIL, 2008; MOTA; MAGALHAES NETO, 2010; MOTA et al., 2018).

O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) regulamenta as regras de financiamento, aquisição e fornecimento das terapias biológicas pelo SUS. A aquisição é feita de maneira centralizada pelo Ministério da Saúde e a dispensação é realizada pelas esferas estaduais (BRASIL, 2018).

Sendo assim, a Secretaria de Estado de Saúde (SESA) do estado do Espírito Santo (ES) fornece esses medicamentos através de estabelecimentos denominados Farmácias Cidadãs. A Farmácia Cidadã traz um conceito moderno em farmácia pública, com estrutura física adequada, ambiente climatizado, informatização e desburocratização por meio do CEAF, que disponibiliza os medicamentos aos pacientes com AR, garantindo o acesso a medicamentos de alto custo baseado em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2018; MOTA et al., 2018).

A Assistência Farmacêutica tem se mostrado uma área estratégica para o SUS, na medida em que o medicamento representa uma das principais ferramentas de

intervenção sobre a AR. A atuação do farmacêutico na distribuição desses agentes biológicos, considerados medicamentos excepcionais, ou seja, de alto custo, constitui uma das áreas mais complexas do sistema de saúde, pois envolve um grande custo e a possibilidade de eventos adversos advindos do uso de terapias biológicas, além de interesses e lobby da indústria farmacêutica (SANTOS; BARCELOS; MOREIRA, 2008; BRASIL, 2010).

Por consequência, essa realidade não atende às reais necessidades dos usuários e ao interesse público, pois para uma busca permanente de mais saúde e melhor qualidade de vida para a população faz-se necessário encontrar um equilíbrio entre a melhor forma de cumprir a política de uso racional de medicamentos, que garante uma farmacoterapia eficaz e segura aos pacientes e a redução de custos (BRASIL, 2010).

Embora os agentes biológicos pareçam ser, atualmente, as medicações mais efetivas no controle da AR, ainda estão sendo realizados estudos de segurança e efetividade a longo prazo, através da criação de registros locais capazes de coletar dados de uma variada população de pacientes com a doença tratados na prática diária, sendo chamados de registros em terapia biológica. Esses registros são fundamentais para identificar eventos adversos, estimar o risco relativo de ocorrer efeitos colaterais e avaliar a eficácia dos DMCD biológicas (BIOBADABRASIL, 2008; INOTAI, et al., 2011; ROSMAN, 2013; CARMONA, L. et al, 2014).

Sabendo da importância desses medicamentos para o estadiamento da doença e os efeitos que isso pode gerar para o SUS, economicamente falando, o estudo da Farmacoeconomia surge como uma ciência que visa analisar os custos da farmacoterapia para o SUS e para a sociedade (MOTA; FERNANDES; COELHO, 2003; WONG; CIFALDI; SKONIECZNY; STARVRKAS, 2011).

Estudos de economia em saúde possuem foco em discussões sobre a melhor forma de financiamento de medicamentos, análise da oferta e da demanda e o estudo de políticas de incentivos econômicos para os prescritores e também para quem dispensa os medicamentos (DRUMMOND; SCHULPER; TORRANCE, et al., 2005; MONTEIRO; ZANINI, 2008; BRANDÃO; GUERRA JUNIOR; CHERCHIGLIA, et al., 2011; FITZPATRICK; SCOTT; KEARY, 2013; OHINMAA, et al, 2014; LANG, et al, 2016). Desta forma, a avaliação da segurança, da eficácia, do uso de recursos e dos custos para o SUS é uma importante ferramenta para os tomadores de decisão.

Na dimensão biológica do cuidado, é necessário reconhecer a importância das diversas formas para se tratar a Artrite Reumatóide, como o tratamento utilizando a terapia biológica. No entanto, as prioridades não recaem somente na eficácia desse tratamento e avaliar os contextos e as experiências perpassadas pelo paciente na busca da terapia é condição imprescindível para se planejar o cuidado e o tratamento adequado (KLEINMAN, 1981; BELLATO, 2009).

Além dessas variáveis, o contexto social também é importante para se planejar o cuidado e a escolha terapêutica. Por isso, opta-se por estudar o Itinerário Terapêutico (IT) para conhecer a experiência do tratamento no adoecimento e os percursos que caracterizam a forma como o paciente define ou elabora sua situação dentro de um dado fenômeno sociocultural (ALVES & SOUSA, 1999; BELLATO, 2008).

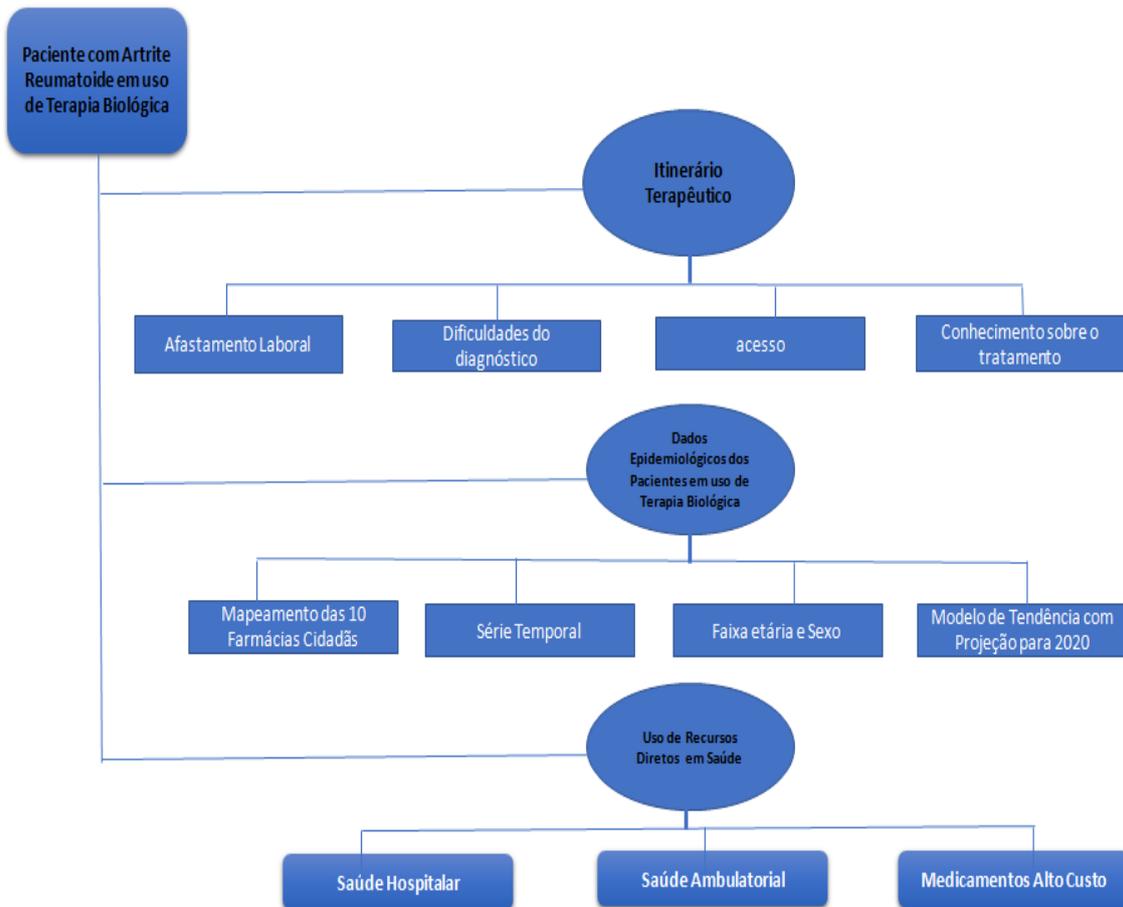
Nesse sentido, o presente estudo, tem como propósito norteador discutir o processo de tomada de decisão do gestor de saúde. Utilizando-se métodos de avaliações econômicas propostas pelo Ministério da Saúde, em consonância com agências internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) e amparadas pela medicina baseada em evidência, apresenta-se uma análise farmacoepidemiológica e farmacoeconômica do tratamento da AR dividida em três partes.

A primeira parte consiste em uma análise farmacoepidemiológica, através de dados secundários, da tendência temporal, do perfil dos pacientes diagnosticados com AR em tratamento com terapia biológica atendidos nas 10 Farmácias Cidadãs distribuídas em todo o estado do Espírito Santo (ES) pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Nesse sentido, esta tese tem como propósito norteador produzir informação para subsidiar o processo de tomada de decisão do gestor de saúde. Utilizando-se métodos de avaliações econômicas propostas pelo Ministério da Saúde, em consonância com agências internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), e amparadas pela medicina baseada em evidência, apresenta-se uma análise farmacoepidemiológica e farmacoeconômica do tratamento da Artrite Reumatóide.

A segunda parte apresenta resultados de um estudo qualitativo, que mostra os percursos trilhados através de uma experiência individual dos pacientes (total SUS e rede privada) diagnosticados com AR em tratamento com terapia biológica no SUS.

A terceira parte abrange uma análise, por meio de um estudo retrospectivo, que retratará o uso de recursos e a valoração desses recursos dos pacientes diagnosticados com AR em tratamento com as terapias biológicas no estado do Espírito Santo sob a perspectiva do SUS.

Figura 1. Modelo Teórico para mapeamento da trajetória do paciente com artrite reumatoide em uso de terapia biológica no Sistema Único de Saúde. Espírito Santo, Brasil.



Fonte: Própria Autora (2021).

2 REVISÃO LITERÁRIA

2.1 Artrite Reumatoide: definições e aspectos epidemiológicos

A artrite é uma inflamação da articulação, que em muitos casos, pode apresentar um curso crônico e afetar de maneira adversa a qualidade de vida e autoestima dos pacientes, promovendo lesões ou destruição das articulações (PAIVA, 2012). Existem vários tipos de artrite, sendo a mais comum a AR, que chega a comprometer até 1% da população mundial, e desses, 32 a 50% podem se tornar incapacitantes após 10 anos da doença e 50 a 90% em 30 anos com a doença. Com estudos desde os tempos remotos, ainda permanece sem cura nos dias atuais (OLLIER; HARRISON; SYMMONS, 2001). Em países em desenvolvimento, como o Brasil, a AR apresenta taxas menores e esse fato, pode estar relacionado a dificuldade de acesso à saúde, a ausência de diagnóstico e também, devido a um número menor de estudos epidemiológicos (ALAMANOS; VOULGARI; DROSOS, 2006; BRATS, 2012).

A AR é considerada uma doença sistêmica e autoimune, que afeta as articulações, os tendões e os tecidos conjuntivos, fibrosos e musculares. É uma doença que apresenta curso progressivo, com potencial de destruição articular e óssea, podendo levar ao comprometimento funcional das estruturas envolvidas, causando assim, o aumento da mortalidade, principalmente por doenças cardiovasculares, consequência da AR, isso determina custos sociais e econômicos relevantes para a saúde pública (CHOY; PANAYI, 2001; DAVID; MATTEI; MAUAD, et al., 2013; HARROLD; REED; MAGNER, et al., 2015).

A AR é uma doença de etiologia desconhecida, porém, alguns estudos mostram a evidência de que fatores ambientais, hormonais, imunológicos e genéticos são determinantes para o seu desenvolvimento (MOTA; LAURINDO; SANTOS NETO, 2010; DAVID; MATTEI; MAUAD., et al., 2013; FIRESTEIN, 2014). É caracterizada por poliartrite periférica e simétrica, ou seja, ambos os lados do corpo são afetados, o que leva à deformidade e à destruição especificamente das articulações por erosão do osso e cartilagem. E por possuir natureza inflamatória, os pacientes podem apresentar dores intensas, locais rígidos e tumores nas regiões em que os ossos se articulam (PEREIRA; MOTA; CRUZ., et al., 2012).

Os pacientes com AR apresentam articulações periféricas dolorosas, por vezes, inchadas e quentes. Normalmente, há maior frequência da inflamação nos punhos e nas pequenas articulações das mãos, sendo comum encontrar pacientes com nódulos reumatóides, ou seja, tumefações duras localizadas embaixo da pele e, geralmente, próximas das articulações. Alguns paciente apresentam perda de mobilidade, o que compromete a funcionalidade e a qualidade de vida dos mesmos (SCOTT; WOLFE; HUIZINGA, 2010; PEREIRA; MOTA; CRUZ., et al., 2012; QIANG, KO-JEN, TAMAS, et al., 2018).

Os sintomas da AR variam entre os pacientes, podendo durar anos e acometer sistemas, além das articulações e atingir outros órgãos, como o pulmão, olhos e, até os vasos sanguíneos, aumentando a gravidade da doença (SCOTT; WOLFE; HUIZINGA, 2010; WHO,2016).

Existe um grau variável de dor nas articulações e na grande maioria dos pacientes, se apresenta de forma simétrica, com inchaço e muitas vezes, edema, calor e sensação de rigidez matinal (WOLF; PFLEGER, 2003; WHO,2016).

Os primeiros sintomas da doença podem ser leves, ir e vir em um curto espaço de tempo, ou, até mesmo desaparecer por um longo período. A forma ativa da AR se apresenta quando há os sintomas característicos da doença, apresentados acima, ao passo que a diminuição dos sintomas, caracteriza a remissão, podendo ficar inativa por semanas, meses e até anos, sendo por meio de tratamento medicamentoso ou de forma espontânea (PICALET; HOEYMANS, 2004; BARROS; FRANCISCO; ZANCHETTA, et al., 2011; GOMES; PERES, 2012).

Segundo Laurindo, et al. (2002), a AR pode ocorrer em qualquer faixa etária, tendendo a ser mais grave entre as idades de 20 a 40 anos, considerados o período mais produtivo da vida adulta. No Brasil, estudos de prevalência apontam uma maior ocorrência da doença no sexo feminino, com aproximadamente 5:1, presumindo que esse fato pode ser dado por fatores hormonais exercerem um papel patogênico para o desenvolvimento da doença (MOTA; LAURINDO; SANTOS NETO, 2010; SCOTT; WOLFE; HUIZINGA, 2010).

O diagnóstico é baseado em critérios clínicos, laboratoriais e radiográficos que, isoladamente, não é capaz de confirmar a doença. Segundo o *Colégio Americano de*

Reumatologia (CAR), foram estabelecidos os seguintes critérios diagnósticos para AR 2010:

A- Envolvimento articular

- 1 grande articulação: 0
- 2-10 articulações grandes: 1
- 1-3 articulações pequenas: 2
- 4-10 articulações pequenas: 3
- 10 articulações (pelo menos 1 pequena): 5

B- Sorologia

- Fator reumatoide e Anti-CCP negativos: 0
- Fator reumatoide e Anti-CCP fraco: 2
- Fator reumatoide e Anti-CCP fortemente reator: 3

C- Reagente de fase aguda

- VHS e PCR normais: 0
- VHS e PCR alterados: 1

D- Duração dos sintomas

- Menos de 6 semanas: 0
- 6 ou mais semanas: 1

Para classificar uma pessoa com a doença é necessário apresentar 6 ou mais pontos que compõem os critérios diagnósticos, durante, pelo menos, seis semanas. (ARNETT, et al., 1988; ALETAHA, et AL., 2010; PEREIRA; MOTA; CRUZ, et al., 2012; BRASIL, 2018).

A AR pode ser de difícil diagnóstico, pois não existem análises ou exames que por si só definam o diagnóstico da doença, mas a acurácia é alta quando alguns testes e exames são positivos em pacientes com quadro clínico compatível. O Fator Reumatoide (FR) sérico é facilmente disponível, tem sensibilidade em torno de 60%, porém, possui baixa especificidade e pode ser negativo na fase inicial da doença. Já o anticorpo anti-CCP, do inglês "*cyclic citrulinated peptide*", tem maior acurácia, pois é positivo em fases iniciais, no entanto, não está amplamente disponível na rede pública e privada. O hemograma, por contagem dos glóbulos vermelhos e brancos, pode mostrar a presença de anemia, sendo esse um sintoma comum na AR. Outro sinal indicador da presença da doença é a Proteína C Reativa (PCR), que é uma

prova de atividade inflamatória capaz de indicar a presença de inflamação causada pela artrite. Outro teste importante, que permite avaliar o grau de inflamação no organismo, é a Velocidade de Hemossedimentação (VHS), que quando alto, nota-se a formação de proteínas que diminuem a viscosidade do sangue e aceleram a velocidade de hemossedimentação, característica de um processo inflamatório (ARNETT, et al., 1988; PEREIRA; MOTA; CRUZ, et al., 2012; BRASIL, 2018).

Os exames por imagem, tais como a ultrassonografia e ressonância magnética, são fundamentais no diagnóstico, pois evidenciam alterações de tecidos moles, cartilagens e ossos em sua fase inicial, contribuindo de forma significativa para o diagnóstico precoce da AR. As Radiografias/Raio-X das mãos e dos pés, são métodos clássicos, principalmente para verificar a evolução da doença em sua fase mais tardia, visto que em sua fase inicial pode apresentar normalidade e, na medida que a doença progride, pode haver alterações com erosões ósseas típicas nas articulações desses pacientes (WOLF; PFLEGER, 2003; MOTA; CRUZ, et al., 2015; WHO, 2016).

O fundamental é fazer o diagnóstico o mais precocemente possível para começar o tratamento e, assim, diminuir a ocorrência de estados funcionais incapacitantes dos pacientes com AR. Para que isso seja possível, é importante o envolvimento do paciente, do médico e de outros profissionais da saúde. O objetivo do tratamento medicamentoso é a redução da atividade da doença, prevenindo a incapacidade funcional e a lesão articular irreversível, responsáveis pela morbidade associada à doença. Isso porque, cerca de 70% dos pacientes com doença ativa desenvolvem alterações articulares dentro dos dois primeiros anos da doença (ARNETT, et al., 1988).

Após ser diagnosticado com AR, é importante avaliar todos os fatores que venha a indicar uma maior ou menor agressividade da doença para cada paciente (HARROLD; REED; MAGNER, et al., 2015). A mensuração da gravidade da doença permite ajustar o tratamento de forma individual. Em uma gravidade leve da doença, o paciente apresenta dor em, pelo menos, três articulações com sinais de inflamação, ausência de doença extra-articular, FR geralmente negativo, elevação das provas de atividade inflamatória e nenhuma evidência de erosão ou perda de cartilagem em radiografia. Em uma gravidade moderada quando o paciente apresenta de 6 a 20 articulações acometidas, doença comumente restrita às articulações, elevação das provas de atividade inflamatória, FR positivo e evidência

de alterações típicas na radiografia. E em uma doença grave, o paciente apresenta mais de 20 articulações persistentemente acometidas, elevação das provas de atividade inflamatória, anemia de doença crônica, baixa de albumina no sangue (hipoalbuminemia), positividade no FR, radiografias mostrando erosões e perda de cartilagem e doença extra-articular (WOLF; PFLEGER, 2003; MOTA; CRUZ, et al., 2015; WHO, 2016; BRASIL, 2018).

O tratamento medicamentoso para a doença deve envolver, a princípio, medicamentos antirreumáticos específicos, considerados o esteio da terapia e a primeira classe de agentes a ser usada e geralmente, são referidos como Drogas Modificadoras do Curso da Doença Sintéticas (csDMARD), incluindo entre outros, o corticosteroide, o metotrexate, a leflunomida e a cloroquina. Esses medicamentos são utilizados para o alívio da dor e da inflamação, porém, nem sempre são efetivos em conter a progressão da destruição articular e conseqüentemente as deformidades, evolução natural da doença (MOTA, 2009). Os anti-inflamatórios não hormonais não modificam o curso da doença, mas podem ser usados como sintomáticos.

Com o surgimento de novas abordagens terapêuticas e a progressiva preocupação com o impacto gerado pela alta prevalência da doença, do ponto de vista da saúde pública, o Ministério da Saúde publicou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Tratamento da Artrite Reumatoide através da Portaria MS nº 855 de 12 de novembro de 2002, que incluí novos medicamentos para o tratamento da doença, como os corticoides e as bDMARD, que são medicamentos que inibem o fator de necrose tumoral. Esse protocolo foi substituído pela Portaria nº 15 de 2017, do Ministério da Saúde, que contém uma oferta abrangente de medicações biológicas como primeira escolha para o tratamento, são elas: adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, infliximabe e golimumabe, disponibilizadas pelo SUS (MOTA, 2009; HARROLD; REED; LEQUERRÉ; FARRAN; MÉNARD, et al., 2015; GOMES, PIRES, NOBRE, et al., 2017).

O termo bDMARD ou terapia biológica é um produto farmacêutico manufaturado por meio de engenharia genética, geralmente envolvendo organismos biológicos vivos, atribuídas a moléculas de proteína, criadas por meio de métodos de biologia molecular e produzidas em culturas de células procarióticas ou eucarióticas, que reproduzem os efeitos de substâncias já existentes em nosso organismo,

fabricadas pelo sistema imune, atuando diretamente no processo inflamatório (BRASIL, 2011; FITZPATRICK; SCOTT; KEARY, 2013).

A terapia com agentes biológicos age como imunossupressores e é utilizada no tratamento da AR ativa moderada a grave, com possibilidade de reduzir a inflamação e evitar os danos irreversíveis das articulações. Os agentes biológicos mais utilizados são os antagonistas do Fator de Necrose Tumoral, chamados de anti-TNF, que são uma potente citocina inflamatória expressa em grandes quantidades no soro e no líquido sinovial de indivíduos com AR. A inibição do TNF demonstrou ser uma forma efetiva e rápida de controlar a atividade da doença (MOTA, 2009; LEQUERRÉ; FARRAN; MÉNARD, et al., 2015; HARROLD; REED; MAGNER, et al., 2015).

As Terapias Biológicas melhoram os sinais e sintomas em uma alta porcentagem de pacientes e são capazes de interromper a destruição óssea, pois possuem como alvo as citocinas envolvidas no processo inflamatório ou as células do sistema imune. Essa terapia é utilizada, preferencialmente, de forma concomitante ao tratamento convencional. (MOTA; CRUZ; BRENOL; POLLAK, et al., 2015; HAMURYUDAN; DIRESKENELI; ERTENLI; INANC; et al., 2016).

As Terapias Biológicas mais utilizadas agem como inibidores das citocinas IL-1 e do TNF, visando romper a cadeia inflamatória e inibindo a destruição articular. O infliximabe, o adalimumabe, o golimumabe, o certolizumabe e o etarnecepte são Terapias Biológicas diferentes de anticorpos monoclonais recombinantes que se ligam ao TNF-alfa de forma a interferir na ligação dessa citocina ao seu receptor e nos subsequentes processos inflamatórios, anti-TNF (BRASIL, 2011; FITZPATRICK; SCOTT; KEARY, 2013).

Para a Artrite Reumatoide ativa que não respondeu ao csDMARD ou após o uso de alguma classe de anti-TNF, são utilizados o abatacepte, que age no mecanismo autoimune bloqueando a co-estimulação do linfócito T, aprovado *pelo Food and Drug Administration (FDA)* e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA); o rituximabe, um anticorpo monoclonal, uma droga depletora de linfócito B, e, o tocilizumabe, que é uma droga bloqueadora do receptor de interleucina-6 (IL-6), incluindo a fração solúvel ligada à membrana plasmática, capaz de bloquear suas ações celulares, classes essas, indicadas em pacientes com AR em atividade moderada à grave (BRASIL, 2011; BRATS, 2012; BIOBADABRASIL, 2015).

No entanto, a Portaria nº 15 de 2017, do Ministério da Saúde, que continha no PCDT da AR, uma oferta abrangente de terapias biológicas como primeira escolha para o tratamento disponibilizadas pelo SUS, foi substituída por uma nota técnica emitida em fevereiro de 2018, na qual esclarece a retirada do PCDT de algumas opções disponíveis como primeira escolha de tratamento. O novo documento mantém como primeira escolha apenas os biológicos certolizumabe, adalimumabe e infliximabe. Contudo, houve uma retificação em abril de 2018 (NOTA TÉCNICA Nº 41/2018-DAF/SCTIE/MS), esclarecendo que, embora a opção de custo-minimização permaneça sendo prioritariamente indicada, há a possibilidade de prescrição de outros imunobiológicos, com outros mecanismos de ação, em situações específicas.

Sendo assim, quando houver contraindicações ao uso dos medicamentos prioritários (adalimumabe, certolizumabe e infliximabe), conforme a abordagem de custo-minimização, quando da ocorrência de eventos adversos ou de não resposta terapêutica adequada, ou ainda, nas situações em que houver especificidades clínicas ou farmacológicas que tornem outras opções terapêuticas preferíveis, poderão ser autorizados e disponibilizados, pelo Gestor Estadual, os demais medicamentos previstos no PCDT de AR, desde que seja encaminhado relatório médico consubstanciado justificando a indicação.

Para a definição da utilização entre as terapias biológicas é realizada uma avaliação minuciosa do paciente, segundo protocolos terapêuticos atuais. Estudos diversos mostram que há uma melhora em mais de 60% dos pacientes que fazem uso dessa classe de medicamentos, e que significamente, é mostrado o retardo da progressão da doença, reparação da cartilagem, melhora da capacidade funcional e um ganho de qualidade de vida para o paciente (INOTAI, 2011; FAFA, 2015; HARROLD; REED; MAGNER, et al., 2015; MOTA; CRUZ; BRENOL; et al, 2015).

Segundo a atualização do Consenso Brasileiro, sobre o diagnóstico e tratamento da AR, as terapias biológicas constituem o maior avanço no tratamento da AR nos últimos anos e são exaustivamente estudadas, demonstrando perfis de eficácia e tolerabilidade, por outro lado, há uma preocupação quanto à segurança desses medicamentos (LAURINDO; et al.,2002; BRASIL,2013). A literatura evidencia o surgimento de efeitos colaterais simples, como reações cutâneas, mas podem ocorrer outros tipos de reações, como em alguns casos, infecções graves associadas ao uso dessas terapias. O perfil de segurança não restringe expressivamente seu uso,

mas é necessário rastreamento de infecções latentes no início do tratamento e acompanhamento dos pacientes para prevenir e controlar os possíveis problemas relacionados a farmacoterapia (BRASIL, 2013, MOTA; CRUZ; BRENOL; POLLAK, et al., 2015).

A longo prazo, uma das alternativas para avaliar os resultados do uso dos imunobiológicos e indicar qual a melhor estratégia de utilização é a sobrevivência do tratamento, pois a taxa de retenção da droga pode ser considerada um resultado de todas as variáveis que afetam a descontinuidade do tratamento e pode vir a representar uma medida indireta geral do valor de um medicamento na prática clínica (IANNONE, et al., 2012).

Estudos de registro, através dos bancos de dados, podem esclarecer fatos que passariam despercebidos e têm contribuído para melhorar a qualidade no tratamento dos pacientes com AR, além de serem importantes para avaliar o tempo de eficácia dos medicamentos, comparando as terapias biológicas e os fatores preditores de falha no tratamento dessa doença (BIOBADABRASIL, 2008; BRATS, 2012; HARROLD; REED; MAGNER, et al., 2015).

2.2 Artrite Reumatoide no Sistema Único de Saúde

A introdução da biotecnologia mudou de forma significativa o tratamento da AR, uma vez que as terapias biológicas auxiliam na diminuição do processo inflamatório e na inibição do dano estrutural (RUBIO-TERRÉS, et al, 2007, ACURCIO; BRANDÃO; GUERRA-JÚNIOR; et al., 2009).

O tratamento com csDMARD e as terapias biológicas são fornecidos pelo SUS e estão contemplados no Componente Básico e no CEAF, anteriormente nominado como Programa de Medicamentos de Dispensação Excepcional/Medicamentos de Alto Custo (PMAC). O CEAF é regulamentado pela Portaria GM/MS no 2.981, de 26 de novembro de 2009 e suas atualizações e substituiu, em 1º de março de 2010, o antigo Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional (BRASIL, 2010).

O CEAF foi motivado pela necessidade de ampliar a cobertura de medicamentos já padronizados e incorporar novos medicamentos, para ajustar as linhas de cuidado de pacientes. A maioria dos medicamentos é dispensada para

pacientes com doenças crônicas, que deve apresentar critérios específicos descritos no Protocolo para que os pacientes possam ter acesso.

Os medicamentos para AR estão definidos em PCDT, publicados pelo Ministério da Saúde, e estão divididos em três grupos, de acordo com as responsabilidades de financiamento e aquisição (BRASIL, 2010).

As dispensações dos medicamentos dos Grupos 1 e 2 são registradas no Sistema de Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade (APAC), sendo o Grupo 1 de responsabilidade da União, adquiridos pelo Ministério da Saúde e engloba os oito tipos de terapias biológicas para AR, gerando grande impacto financeiro. Já o financiamento e a aquisição do Grupo 2 é de responsabilidade das Secretarias Estaduais de Saúde e engloba os medicamentos csDMARD, como o metotrexato e a leflunomida e são adquiridos pelos estados com recursos provenientes da União. O Grupo 3 possui um financiamento tripartite, com responsabilidade de dispensação pelos municípios, englobando a primeira linha de cuidado para o tratamento das doenças contempladas no CEAF, estando presente na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) (BRASIL, 2010; BRASIL, 2011; GOMES; PIRES; NOBRE, et al., 2017).

Quadro 1. Grupos de medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) e os medicamentos disponíveis para o tratamento da Artrite Reumatoide.

GRUPOS	FINANCIAMENTO E AQUISIÇÃO	MEDICAMENTOS PARA ARTRITE REUMATOIDE
Grupo 1	Responsabilidade da União Adquiridos pelo Ministério da Saúde	Infliximabe, Etanercepte Adalimumabe, Abatacepte, Certolizumabe pegol, Golimumabe, Rituximabe Tocilizumabe
Grupo 2	Financiamento e responsabilidade das Secretarias Estaduais da Saúde	Metotrexato, Hidroxicloroquina,

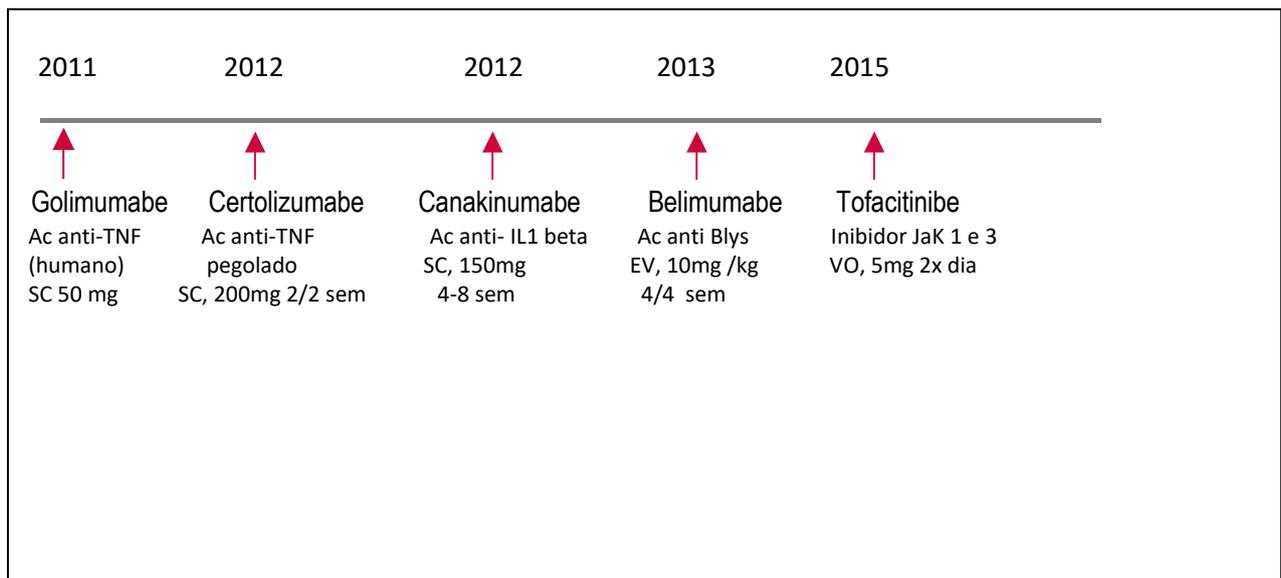
		Sulfassalazina, Azatioprina, Ciclosporina
Grupo 3	Financiamento tripartite e responsabilidade de dispensação pelos municípios	Anti-inflamatórios não esteroides e corticoides

Fonte: Própria autora (2021).

A primeira terapia biológica a ser dispensada pelo SUS para a doença artrite reumatoide foi o Infiximabe e está disponível desde 2002 no Brasil. O Adalimumabe e o Etanercepte foram incorporados em 2006 como opções de tratamento e, em 2014 todos os medicamentos de terapia biológica da nova incorporação já estavam sendo dispensados (Quadro 2).

Quadro 2. Terapias biológicas disponíveis no Brasil, por ano de aprovação pela ANVISA.

Biológicos disponíveis no Brasil:					
2000	2003	2003	2006	2007	2009
					
Infiximabe	Etanercepte	Adalimumabe	Rituximabe	Abatacepte	Tocilizumabe
Ac anti-TNF (quimérico) EV 3-5mg/Kg 6-8sem	Ac anti-receptor solúvel do TNF SC, 25mg 2x/sem ou 50mg 1x/sem	Ac anti-TNF (100% humano) SC, 40mg 2/2 sem	Ac anti-CD20 (quimérico) EV ,1g 15x15 dias cada 6-18 meses	Ac anti-CTLA4 EV, 500mg ou 750mg ou 1000 mg 2-4 e 4/4 sem	Ac inibidor do receptor de IL-6 EV ,8mg/kg 4/4 sem



Fonte: Própria autora (2021)

As Farmácias Cidadãs, onde são dispensadas as medicações, foram implantadas em 2008, no estado do Espírito Santo, através da Política Farmacêutica, por meio do Decreto nº 1956-R, com o intuito de melhorar o acesso dos pacientes aos medicamentos de alto custo. O estado é o precursor nesse modelo de farmácia pública e é considerado um modelo de assistência farmacêutica do Brasil (SANTOS, BARCELOS, MOREIRA, 2009; BRASIL, 2007). O aumento expressivo na implementação desse modelo, pode ser devido aos avanços biotecnológicos para o tratamento da doença e a estabilidade no acesso aos serviços de saúde no estado.

2.3 Utilização de Recursos de Saúde e Custos

Considerando a alta incidência de doenças reumáticas no Brasil, as limitações funcionais e o alto custo do tratamento medicamentoso com as terapias biológicas, faz-se necessário estudos que analisem o perfil dos pacientes, o uso dos recursos em saúde, a sobrevida do tratamento, os eventos adversos causados, bem como estudos que envolva os custos desses recursos para o SUS.

O estudo de utilização dos recursos de saúde está envolvido em todo funcionamento dos sistemas de saúde dentro do SUS e compreende o contato direto do paciente com os serviços de saúde como hospitalizações, realização de exames, consultas, tratamento de feridas, entre outros.

E nos estudos de custos desses medicamentos, conhecido por farmacoeconomia, são aplicadas as ferramentas da economia em saúde no campo da assistência farmacêutica, realizando pesquisas com o objetivo de encontrar uma melhor maneira de distribuir os recursos disponíveis para garantir à população o melhor estado de saúde possível (BRASIL, 2013).

Através de conhecimentos das áreas econômica, social, clínica e epidemiológica, a farmacoeconomia identifica, mede e compara os custos, os riscos e os benefícios da terapia medicamentosa para os sistemas de saúde e para a sociedade. A análise do custo e do uso de recursos da saúde nos pacientes com AR, se torna importante para selecionar os medicamentos mais custo-efetivos para os formulários nacionais, como a RENAME e, também, para compor a evidência científica usada em PCDT influenciando nos padrões de prescrição (MOTA; FERNANDES; COELHO, 2003; FARIA; GIRAUD; PEREIRA; BALDONI, 2014).

Os estudos envolvendo a análise de custos surgiram nos países desenvolvidos há mais de 40 anos e se tornaram cada mais necessários devido à tendência de incorporação de novos fármacos em formulários do Ministério da Saúde (FARIA; GIRAUD; PEREIRA; BALDONI, 2014).

No setor da saúde pública, porém, há uma escassez de recursos e as demandas são limitadas, por isso, é importante fazer escolhas sob a produção e o consumo de produtos e serviços no SUS. Para isso, as avaliações econômicas, no contexto da AR, possuem papel fundamental, pois os custos com o controle da doença e com o tratamento com as terapias biológicas são extremamente elevados (BRASIL, 2008; FITZPATRICK; SCOTT; KEARY, 2013; BASER; GANGULI; ROY; XIE, 2015; HAMURYUDAN; Direskeneli; ERTENLI; INANC; et al., 2016).

Levando em consideração que, atualmente, a AR se apresenta como uma das principais causas de incapacidades, os custos tendem a aumentar a medida que a doença progride, levando a complicações de manejo, prejuízos da perda de produtividade, incapacidade do paciente de trabalhar e até mesmo o desenvolvimento de doenças mentais (VAN VOLLENHOVEN, 2010; NEOVIUS, et al., 2011; ZHU; TAM; LI, 2011; DAVID, MATTEI, MAUAD, et al., 2013; HARROLD, REED, MAGNER, et al., 2015; QIANG, KO-JEN, TAMAS, et al., 2018).

Para que a saúde pública conheça e monitore as condições de saúde dos pacientes, é fundamental incluir a capacidade funcional como um componente essencial da saúde e balizador de ações. O envelhecimento ativo deve ser a meta do cuidado ao longo de todo curso da vida e a presença de incapacidade funcional (capacidade física, sono, função sexual e dor crônica) justifica a investigação. Alguns estudos utilizam instrumentos específicos para avaliar a qualidade de vida dos pacientes com AR, com o intuito de obter informações mais especializada em relação as alterações no estado de saúde ao longo do tempo, riscos e benefícios do uso de terapias medicamentosas, avaliar prognóstico e o impacto na saúde individual em termos físico, mental e social (ZOCHLING, et al, 2006; RAUCH, et al., 2009; UHLIG, et al., 2009).

Estudos demonstram que, com a progressão da AR, após 15 anos, o índice de afastamento do trabalho pode chegar a mais de 60% e dentro de dez anos do início da doença, pelo menos 50% dos pacientes, em países desenvolvidos, não conseguem manter o seu emprego em tempo integral (VAN VOLLENHOVEN, 2010; ZHU; TAM; LI, 2011; WHO, 2016). Os pacientes desenvolvem incapacidades nas funções diárias e isso gera um impacto econômico para sua família e também para a sociedade, visto que, quanto maior o grau de incapacidade dos pacientes, maior a utilização dos recursos da saúde (PICAVET; HOEYMANS, 2004; MOTA; LAURINDO; SANTOS NETO, 2010, BARROS; FRANCISCO; ZANCHETTA, et al., 2011).

É necessário, diante desse contexto, verificar a melhor relação custo-efetivo entre as terapias biológicas, encontrando a maior capacidade de prevenir ou retardar a progressão da doença, reduzir a perda de funcionalidade e a atividade da artrite reumatoide. O custo geral, em um curto prazo, irá aumentar drasticamente, pois as terapias biológicas possuem longa duração e um alto custo para o SUS, sobretudo em relação ao tratamento com csDMARD, porém, em longo prazo, o custo poderá ser contrabalanceado com os benefícios clínicos obtidos com o tratamento, visto que, o paciente terá maior probabilidade de permanecer empregado (FITZPATRICK; SCOTT; KEARY, 2013; CURTIS; SCHABERT; YEAW, 2014; BASER; GANGULI; ROY; XIE, 2015; QIANG, KO-JEN, TAMAS, et al., 2018).

Os custos sociais da doença são altos, pois o índice de afastamento do trabalho pode chegar a mais de 60%, após 15 anos de doença (VAN VOLLENHOVEN, 2010; (LANG, et al, 2016).

No período de 2000 a 2007, os gastos do Ministério da Saúde com medicamentos do programa de alto custo cresceram aproximadamente 106%, sendo que, a AR ocupou a quarta posição de doença com maior impacto orçamentário, consumindo, em 2007, 10,4% dos recursos (CARIAS, VIEIRA, GIOORDANO, ZUCCHI, 2011). No mesmo período, foram gastos 3,74 milhões de unidades farmacêuticas para o tratamento da AR, o que gerou um custo de 1,03 bilhão de reais no orçamento, provocando um impacto médio de 5,76% nos recursos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (OLIVEIRA, 2015).

Um estudo realizado no Sul do Brasil, evidenciou a diferença entre o custo médio anual de tratamento com medicamentos csDMARD (R\$ 4.424,06) e o tratamento de pacientes que fizeram uso de terapia biológica na AR (R\$ 42.381,76) (BUENDGENS; BLATT; MARASCIULO; LEITE; FARIAS, 2013).

Nos anos de 2008 e 2009, os gastos com o tratamento da AR na região Sudeste apresentou 66,80%, na região Sul 11% e na região Norte 1,70%. Quando se analisa o período de 2010 a 2014, o percentual de gastos referentes à região Sudeste representa uma média de 60,57%, na região Sul 14,59% e na região Norte 3,18% (OLIVEIRA, 2015).

Apesar dos estudos em farmacoeconômica terem surgidos há mais de 40 anos e terem se tornados cada vez mais necessários, devido à tendência de incorporação de novos fármacos em formulários, esses estudos ainda são escassos no Brasil. A complexidade em descrever os gastos do Ministério da Saúde com os pacientes atendidos no SUS, bem como, a escassez e baixa confiabilidade das fontes de informações secundárias no país, são possíveis motivos pelo baixo número de publicações em análises de economia em saúde (FARIA; GIRAUD; PEREIRA; BALDONI, 2014).

Foi realizado uma pesquisa na Biblioteca Virtual em Saúde para verificação de estudos realizados em diversos países sobre os custos de biológicos em AR. Foram utilizados os descritores: “artrite reumatoide” AND “custos” AND “biológicos”, nos idiomas português, inglês e espanhol, no período de 2000 a 2021. Encontrou-se 168 artigos, sendo 13 com o tema em questão e excluído os outros por se tratar de comparação entre biológicos, outras artrites, relação de custo de não-adesão e custo de biomarcadores para pacientes com AR (Quadro 3).

Quadro 3. Características de estudos de Custos no tratamento da Artrite Reumatoide em diversos países.

ESTUDO	PAÍS, ANO. AUTOR	OJETIVO	CUSTOS	RESULTADOS
Estimating the response and economic burden of rheumatoid arthritis patients treated with biologic disease-modifying antirheumatic drugs in Taiwan using the National Health Insurance Research Database (NHIRD).	Taiwan, 2018. Qiang Shi, et.al.	Estimar a taxa de resposta inadequada para pacientes recém-tratados com drogas anti-reumáticas modificadoras da doença biológica (DMARDs), bem como seus custos e uso de recursos.	Os custos diretos foram expressos como custos anuais médios para cada uma das coortes, e separados em categorias principais, incluindo: ambulatório, internação, departamento de emergência e medicação.	Total de 818 pacientes com AR iniciou seu primeiro bDMARD (54% etanercept e 46% adalimumab) em 2010. Os custos diretos totais médios anuais foram de US \$ 16.136 para pacientes estáveis, em comparação com US \$ 14.154 para pacientes com resposta inadequada.
Costes médicos directos y sus predictores en la cohorte Variabilidad en el manejo de la artritis reumatoide y las espondiloartritis en España / Direct medical costs and their predictors in the EMAR-II cohort: Variability in the management of rheumatoid arthritis and spondyloarthritis in Spain.	Espanha, 2018. Leticia Leon, et .al.	Estimar os custos médicos diretos em pacientes com AR e os fatores preditivos em pacientes tratados com drogas biológicas e sem agentes biológicos	Dados demográficos, parâmetros de atividade da doença e do tratamento de todos os pacientes em tratamento no país. Os fatores associados ao aumento da utilização de recursos para tratamento foram analisados por modelos de regressão linear.	Total de 1.095 pacientes com AR, 26% do sexo masculino, com média de idade de 62 ± 14 anos. A média dos custos médicos diretos por paciente foi de € 24.291 ± € 45.382. Excluindo medicamentos biológicos, o custo médio por paciente foi de € 3.742 ± € 3.711. Após o ajuste, os fatores associados aos custos médicos diretos para todos os pacientes com AR foram medicamentos biológicos (P = 0,02) e atividade da doença (P = 0,004).

<p>Direct and indirect healthcare costs of rheumatoid arthritis patients in Turkey.</p>	<p>Turquia, 2016. Hamuryudan V, et. al.</p>	<p>Estimar o custo anual da Artrite Reumatóide (AR) na Turquia, obtendo dados do mundo real diretamente dos pacientes.</p>	<p>Questionário sobre os custos de cuidados de saúde relacionados com RA. Consultas, internações, submissão a cirurgia,</p>	<p>Total 689 pacientes com AR (565 mulheres) com média de idade de $51,2 \pm 13,2$ anos e tempo médio de doença de $9,4 \pm 7,8$ anos. Um terço dos pacientes estava em agentes biológicos e 12% apresentavam comorbidades. O custo direto anual médio foi de € 4.954 (mediana, € 1.805), enquanto o custo indireto médio anual foi de € 2.802 (mediana, € 608).</p>
<p>The impact of introducing biologics to patients with rheumatoid arthritis in Taiwan: a population-based trend study</p>	<p>Taiwan, 2016. Lang HC, et.al.</p>	<p>Explorar a tendência dos gastos com saúde e o custo de produtos biológicos para o tratamento de pacientes com AR entre 1999 e 2009.</p>	<p>Dados solicitados por pacientes AR em todo o país do programa National Health Insurance. Identificamos todos os pacientes tanto pelo código de diagnóstico primário ICD-9-CM 714.0 quanto pelo certificado de doença catastrófica para AR</p>	<p>Total de 30 013 pacientes foi registrado na coorte tratada com AR de 1999 a 2009. As taxas de crescimento antes e depois da introdução de produtos biológicos foram comparadas e testadas. taxa de incidência ajustada para RA aumentou de forma estável. Os custos com medicamentos representaram 53,2-70,3% do custo médico total durante o período do estudo. Houve um aumento significativo no custo biológico, aumentando rapidamente de 2,8% em 2003 para 60,4% do custo total de medicamentos em 2009.</p>

<p>Use of a validated algorithm to estimate the annual cost of effective biologic treatment for rheumatoid arthritis.</p>	<p>USA, 2014. Curtis JR, et. al.</p>	<p>Estimar o custo biológico por paciente efetivamente tratado com artrite reumatoide (AR) usando um algoritmo baseado em alegações para eficácia.</p>	<p>Banco de dados IMS PharMetrics Plus O custo biológico por paciente efetivamente tratado foi definido como o custo total do índice biológico (droga mais administração intravenosa) dividido pelo número de pacientes categorizados pelo algoritmo como efetivamente tratado</p>	<p>O custo biológico médio por paciente efetivamente tratado, de acordo com o algoritmo, foi de US \$ 50.141, US \$ 53.386 de golimumab, US \$ 56.942 de adalimumab, US \$ 73.516 de abatacept e US \$ 114.089 de infliximab. O custo biológico por paciente tratado efetivamente, usando esse algoritmo, foi menor para os pacientes que continuaram com o índice biológico no segundo ano e maior após a troca.</p>
<p>Use of a validated algorithm to estimate the annual cost of effective biologic treatment for rheumatoid arthritis.</p>	<p>USA, 2014. Curtis JR, et. al.</p>	<p>Estimar o custo biológico por paciente efetivamente tratado com artrite reumatoide (AR) usando um algoritmo baseado em alegações para eficácia.</p>	<p>Banco de dados IMS PharMetrics Plus O custo biológico por paciente efetivamente tratado foi definido como o custo total do índice biológico (droga mais administração intravenosa) dividido pelo número de pacientes categorizados pelo algoritmo como efetivamente tratado</p>	<p>O custo biológico médio por paciente efetivamente tratado, de acordo com o algoritmo, foi de US \$ 50.141, US \$ 53.386 de golimumab, US \$ 56.942 de adalimumab, US \$ 73.516 de abatacept e US \$ 114.089 de infliximab. O custo biológico por paciente tratado efetivamente, usando esse algoritmo, foi menor para os pacientes que continuaram com o índice biológico no segundo ano e maior após a troca.</p>

<p>Canadian estimates of health care utilization costs for rheumatoid arthritis patients with and without therapy with biologic agents.</p>	<p>Canadá, 2014. Ohinmaa AE, et. al.</p>	<p>Fornecer estimativas canadenses de custos de utilização de cuidados de saúde associados com artrite reumatóide (AR) e cuidados não relacionadas com RA dentro de 4 estratégias de tratamento e em diferentes categorias de funcionamento físico.</p>	<p>No Programa de Vigilância em Vigilância Farmacológica da Artrite Reumatóide de Alberta, os dados clínicos foram ligados às bases de dados administrativas provinciais de cuidados de saúde para estimar os custos dos cuidados de saúde. Os custos foram examinados nos níveis de função e por categoria de atribuição de custos (diretamente relacionados à AR ou não).</p>	<p>Dos 1.222 pacientes, 1.086 tiveram pelo menos 3 meses de dados administrativos. O custo total anual médio por paciente foi de US \$ 5.531 (mediana US \$ 2.568) e US \$ 2.349 (mediana US \$ 0) foi contabilizado por hospitalizações, US \$ 1.716 (mediana US \$ 1.358) por consultas médicas e US \$ 1.465 (mediana US \$ 949) por atendimentos de emergência e outros ambulatoriais. Destes custos, 41% estavam diretamente relacionados à própria AR ou comorbidades associadas.</p>
<p>Analysis of drug and administrative costs allowed by U.S. Private and public third-party payers for 3 intravenous biologic agents for rheumatoid arthritis.</p>	<p>USA, 2011. Wong BJ, et. al.</p>	<p>Avaliar os custos detalhados da administração de agentes biológicos IV para o tratamento da AR em relação ao custo total da medicação em si nos Estados Unidos.</p>	<p>Banco de dados associado à administração de cobranças e reclamações para 72 clínicas médicas americanas. Os custos foram determinados usando o pagamento permitido pelo pagador, que é o valor total contratual que o provedor deve receber, incluindo a participação do custo do paciente. Os custos foram</p>	<p>Janeiro de 2006 a 31 de dezembro de 2008, 72 clínicas médicas tinham um total de 4.248 pacientes com AR e um total de 33.354 consultas clínicas nas quais esses pacientes receberam pelo menos 1 infusão de 1 de 3 agentes biológicos. O pagamento total médio (DP) de todos os medicamentos e outros componentes de custo foi de US \$ 2.874 (US \$ 1.515) por visita,</p>

			medidos como o custo médio por visita de administração IV e em relação à dose de medicação faturada.	dos quais os custos de administração IV foram de US \$ 226 (7,9%); o custo médio do agente biológico em si foi de US \$ 2.616 (91,0%), e outros serviços relacionados à visita foram de US \$ 33 (1,1%).
Epidemiología, uso de recursos y costos de la artritis reumatoidea en Argentina.	Argentina, 2020 Secco, Anastasia; Alfie, Verónica; Espinola, Natalia; Bardach, Ariel.	Identificar informações sobre parâmetros epidemiológicos e estimar o custo da artrite reumatoide (AR) moderada a grave.	Os custos médicos diretos foram estimados a partir de informações coletadas do banco de dados de custos por unidade do Instituto de Efectividad y Sanitaria de Argentina. Os custos indiretos foram usando a abordagem de recursos humanos. Os custos foram expressos em dólares americanos (USD) em novembro de 2017.	O custo anual dos medicamentos modificadores da doença foi de 33.936,10 USD por paciente. O custo atribuído a infecções graves foi de 2.474,6 dólares. O custo da substituição bilateral do joelho por paciente foi de US \$ 5.276,8; e o custo da artroplastia total do quadril foi de \$ 9.196,4. Ambos, o custo de dias de internação por paciente por ano e os custos indiretos da AR aumentaram com o aumento do escore de incapacidade.
Epidemiología, uso de recursos y costos de la artritis reumatoidea en Argentina.	Argentina, 2020 Secco, Anastasia; Alfie, Verónica; Espinola, Natalia; Bardach, Ariel.	Identificar informações sobre parâmetros epidemiológicos e estimar o custo da artrite reumatoide (AR) moderada a grave.	Os custos médicos diretos foram estimados a partir de informações coletadas do banco de dados de custos por unidade do Instituto de Efectividad y Sanitaria de	O custo anual dos medicamentos modificadores da doença foi de 33.936,10 USD por paciente. O custo atribuído a infecções graves foi de 2.474,6 dólares. O custo da substituição bilateral do joelho por paciente foi de US \$ 5.276,8; e o custo da

			Argentina. Os custos indiretos foram estimados usando a abordagem de recursos humanos. Os custos foram expressos em dólares americanos (USD) em novembro de 2017.	artroplastia total do quadril foi de \$ 9.196,4. Ambos, o custo de dias de internação por paciente por ano e os custos indiretos da AR aumentaram com o aumento do escore de incapacidade.
Disease course and healthcare costs of a cohort of rheumatoid arthritis patients from Turkey.	Turquia, 2020 Ayan, Gizem; Esatoglu, Sinem Nihal; Hatemi, Gulen; Hamuryudan, Vedat.	Avaliar o curso da doença e os custos de saúde associados em uma coorte de pacientes com artrite reumatóide (AR) estabelecida na Turquia.	A coorte do estudo consistiu de 75 pacientes com AR de nosso ambulatório que participaram de um estudo multicêntrico anterior que avaliou os custos de saúde relacionados à AR há 6 anos. Em março de 2018, tentamos reavaliar esses pacientes com o mesmo questionário do estudo anterior, permitindo-nos obter informações sobre o uso de medicamentos, comorbidades e custos de saúde relacionados à AR.	Sessenta e dois (83%) pacientes foram reavaliados, sete (9,3%) morreram e três (4%) estavam recebendo cuidados paliativos após eventos cardiovasculares maiores. Quarenta e sete (76%) pacientes fizeram uso de pelo menos um agente biológico durante 79,1 ± 3,3 meses após o estudo anterior. Na última avaliação, 34 pacientes (55%) estavam em tratamento biológico, 22 (35%) em csDMARDs e 6 (9,6%) em tratamento para AR. O escore RAPID3 médio (4,3 ± 1,6 DP) foi semelhante ao do estudo anterior. Os escores do HAQ-DI (0,69 ± 0,57 DP) e do EQ-5D (0,68 ± 0,21 DP) apresentaram melhora significativa ao longo do tempo.

				Os custos médios diretos (€ 2998) foram superiores aos custos indiretos (€ 304). Os custos dos medicamentos eram elevados (€ 2958).
Análise de custo-minimização de medicamentos modificadores de curso da doença biológicos no Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil considerando o peso dos pacientes	Brasil, 2019 Yazawa, Priscila Yuri; Puopolo, Giovanna Renelo; Walmrath, Juliana; Leme-Souza, Rafael; Bianco, Juarez.	Análise de custo-minimização comparando a coorte com o peso médio de pacientes de 70 kg (atual premissa do Ministério da Saúde MS). Como a maioria dos pacientes são mulheres (≤ 60 kg), também se objetivou definir esse percentual no sistema público de saúde brasileiro (SUS)	Os custos dos medicamentos foram avaliados a partir do último pagamento relatado pelo MS e recalculados utilizando a média de 60 kg e um ano de 52 semanas para estimar a custo-minimização.	Na coorte estudada, 33.646 pacientes (33,3%) foram classificados com ≤ 60 kg. O custo anual por paciente, considerando o peso médio de 60 kg, variou de 2.872,29 a 4.223,93 USD. Tocilizumabe 80 mg foi o único que demonstrou redução no custo anual por paciente (-526,79 USD).
Antirheumatic Medicine Prescribing Patterns and Direct Medicine Costs in the South African Private Health Sector.	Sul da África, 2018 Olivier, Nericke; Lubbe, Martie; Joubert, Rianda; Naudé, Adele; Burger, Johanita	Descrever os padrões de prescrição de medicamentos anti-reumáticos e estimar o custo total anual direto dos medicamentos da artrite reumatóide (AR) no setor de saúde privado da África do Sul.	Foram calculados os produtos que geram custos, o segmento de 90% de utilização de medicamentos (DU90%) e os custos médios e medianos	O custo anual direto do medicamento para AR foi de € 4.115.569,70. O custo médio \pm DP (mediana) por medicamento foi de € 45,87 \pm € 250,35 (€ 9,01). DMARDs representaram 47,6% ($n^{\circ} = 42.699$) e biológicos 2,4% ($n^{\circ} = 2.150$) dos 89.728 itens de medicamentos reivindicados.

<p>Cost of biologic treatment persistence or switching in rheumatoid arthritis.</p>	<p>Estados Unidos, 2018</p> <p>Gu, Tao; Mutebi, Alex; Stolshek, Bradley S; Tan, Hiangkiat.</p>	<p>Estimar os custos totais entre pacientes com artrite reumatóide (AR) que persistiram ou mudaram de terapia biológica recém-iniciada.</p>	<p>Banco de Dados de Pesquisa Integrada da HealthCore com AR que iniciaram o tratamento com um biológico para AR (abatacepte, adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe, infliximabe, rituximabe ou tocilizumabe) entre janeiro de 2009 e novembro de 2014. Assistência médica total os custos (pagos pelo plano e pelo paciente) foram estimados para o índice de postagem de 1 ano.</p>	<p>Os custos médios de saúde totais de 1 ano por paciente foram de \$ 41.901 (IC de 95%, \$ 40.855- \$ 42.947) entre pacientes persistentes e \$ 44.244 (IC de 95%, \$ 40.820- \$ 47.668) entre os que trocaram.</p>
---	--	---	---	--

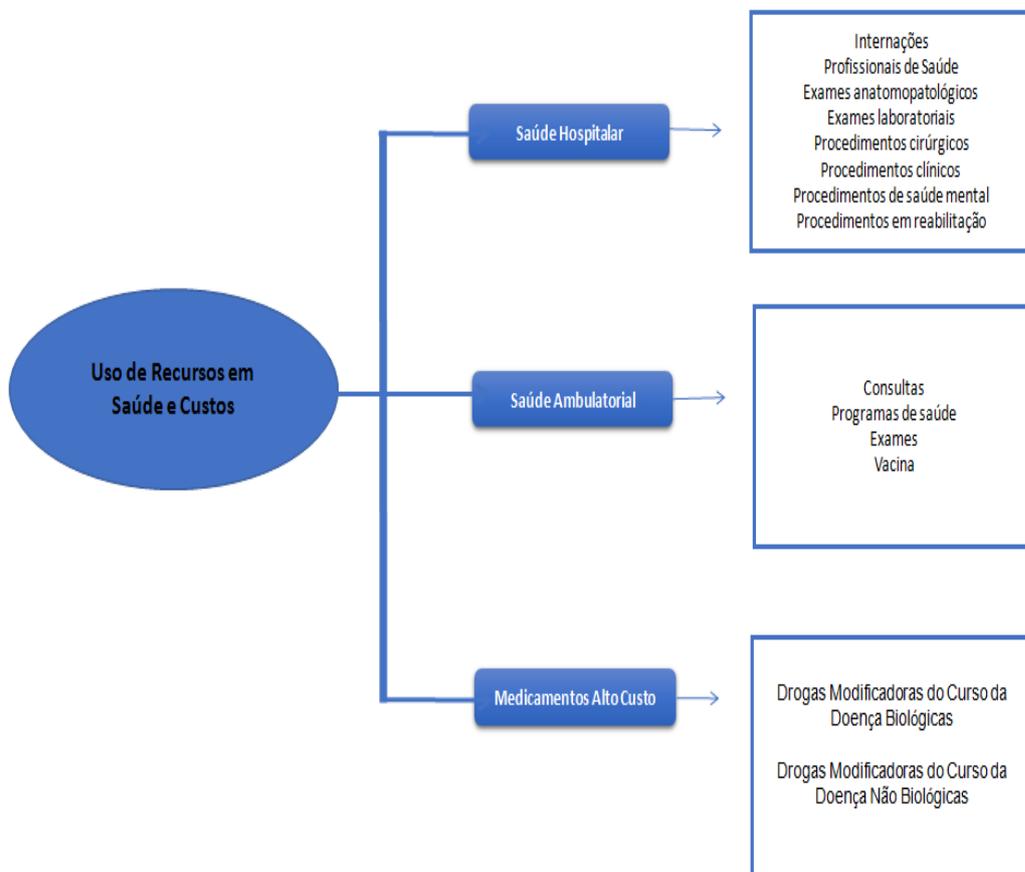
Fonte: Própria autora (2021).

Para uma análise do uso de recursos de saúde, baseado nos bancos de dados secundários, fornecidos pelo Ministério da Saúde, foram utilizados nesse estudo, os dados dos sistemas de informações do SUS. Para o registro do Sistema de Informação Hospitalar (SIH), serão utilizados os dados referentes a internações hospitalares, medicamentos utilizados, área programática de moradia e de internação, causa da internação por CID, que serão apresentados os resultados por categorização e o tempo de internação. Para o registro do sistema APAC, foi utilizado o distrito sanitário da dispensação de medicamentos, o distrito de moradia, a data de cada autorização de dispensação de medicamentos e o número de dispensação de todos os medicamentos para o paciente. No sistema do Boletim de Produção Ambulatorial (BPAB), os dados contidos foram as datas das consultas, as especialidades, os

procedimentos, como cuidado de feridas, as vacinas e as informações de participação em grupos de apoio (Tuberculose, Antitabagismo, Diabetes e Hipertensão Arterial).

O ponto de vista do estudo foi a perspectiva ampliada do SUS através do mapeamento da trajetória do paciente nesse sistema. Foi criado um modelo teórico para análise do uso de recursos e os custos do paciente com artrite reumatoide em uso de terapia biológica no SUS para facilitar compreensão dos dados.

Figura 2. Modelo Teórico para análise do uso de recursos e custos do paciente com artrite reumatoide em uso de terapia biológica no Sistema Único de Saúde. Espírito Santo, Brasil.



Fonte: Própria Autora (2021).

2.4 Itinerário Terapêutico

Com o desenvolvimento das pesquisas, tornou-se importante ultrapassar o estudo do tratamento medicamentoso em si das doenças reumáticas e compreender as relações do processo saúde-doença na percepção biopsicossocial (STRAUB, 2014).

A Artrite Reumatoide é considerada uma doença limitante, de constante avaliação e monitoramento, portanto faz-se necessário a compreensão na perspectiva biopsicossocial no comportamento psicológico, no nível biológico e o social (GATCHEL et al.,2013; STRAUB,2014).

A vivência da AR, agravada pela convivência da dor crônica, tem sido considerada para o cuidado psicossocial, pela ocorrência de depressão, piora da imagem corporal e da autoeficácia (ANDERSSON et al., 2013).

Assim, com o intuito de melhor compreender, incluir e caracterizar os indivíduos no tratamento da AR, é fundamental uma avaliação ao longo da evolução temporal da doença.

A permanente busca por mais cuidado na saúde e melhor qualidade de vida para a população nos obriga a encontrar a melhor maneira de cumprir as responsabilidades dentro do tratamento medicamentoso dos pacientes. Acredita-se que, através de estudos com Itinerários Terapêuticos (IT) pode-se identificar lacunas na trajetória do paciente, identificando como se deu o processo de adoecimento e a busca por cuidados, permitindo observar em quais espaços do SUS encontrou a resolução buscada (BELLATO; ARAUJO; CASTRO, 2008).

Os desenhos de IT, a partir da literatura sócio antropológica, não são simples e nem unidimensional, são construídos através de um conjunto de estratégias, planos e projetos, com um objeto preconcebido: o tratamento da doença (ALVES & SOUSA, 1999).

Para compreender o itinerário terapêutico é preciso conhecer os modelos explicativos construídos por estes pacientes para explicar a sua condição e como esses se refletiram na busca de atenção e na sua relação com o cuidado dentro do SUS.

O conceito de “modelo explicativo” visa oferecer explicações sobre o tratamento e a doença através da singularidade individual, com um significado pessoal e social. Podendo observar que a escolha terapêutica na vivência da doença, muitas vezes, ocorre através de uma multiplicidade de sentidos, já que a vida tem várias dimensões que integram a totalidade da vida (MALISKAI & PADILHAI, 2007).

O paciente que adoece por AR perpassa um itinerário de busca por cuidados da saúde em busca de explicações e tratamento da doença. Para isso, é necessário

o desenvolvimento de estudos que levam em consideração o entendimento do processo saúde-doença em macro contextos, determinados subjetivamente e culturalmente, identificando os percursos trilhados frente à experiência individual dentro do SUS.

A adoção do método de Itinerário Terapêutico, uma abordagem antropológica, enriquece a ideia de colocar o paciente como o “centro” da pesquisa e reconhecer a influência do universo cultural relativos à sua saúde, doença e utilização do serviço do sistema de saúde (GOMEZ; MINAYO, 2006).

Desenhos de estudos IT constituem uma ferramenta que contribui para a interpretação dos processos estabelecidos pelos próprios pacientes na superação da doença, na percepção da doença, dos problemas de acesso e integralidade e, do tratamento propriamente dito (KLEINMAN,1981; BELLATO, 2009; CONILL, et al., 2008).

Nessa direção, o IT se torna crucial em pacientes com doenças crônicas, como a AR, contribuindo para a avaliação da efetividade de redes de serviços, na garantia do acesso e para a detecção de necessidades a serem consideradas no desenvolvimento da qualidade da atenção em saúde oferecidas pelo sistema de saúde.

3 OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

Avaliar as características epidemiológicas do uso de recursos em saúde e custos sob a perspectiva ampliada do SUS através do mapeamento da trajetória de todos os pacientes com artrite reumatoide atendidos com terapias biológicas no estado do Espírito Santo.

3.1 Objetivo do Artigo 1

Analisar a tendência temporal das características epidemiológicas dos pacientes diagnosticados com Artrite Reumatoide (AR) em tratamento com terapia biológica atendidos nas Farmácias Cidadãs do Espírito Santo (ES) pelo SUS.

3.2 Objetivo do Artigo 2

Analisar os limites e potencialidades encontradas pelos sujeitos com artrite reumatoide com histórico de uso de terapia biológica nos seus itinerários terapêuticos atendidos no Sistema Único de Saúde do estado do Espírito Santo.

3.3 Objetivo do Artigo 3

Avaliar o uso de recursos em saúde e custos sob a perspectiva ampliada do SUS através do mapeamento da trajetória dos pacientes com AR em uso de bDMARD, no estado do Espírito Santo.

4. ARTIGOS

4.1 Artigo 1

Esse manuscrito foi aceito e publicado na Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde e aqui ele se encontra escrito na íntegra conforme publicado.

TÍTULO: Tendência temporal de prescrição de terapias biológicas para artrite reumatoide.

Tendência temporal de prescrição de terapias biológicas para artrite reumatoide

Poliane Barbosa Sampaio Buffon¹ 0000-0001-7681-296X polianebsampaio@hotmail.com

Autor correspondente. Rua Vitalino dos Santos Valadares, 290, apt 1603, cep: 29045360. Barro Vermelho, Vitória-ES. 027-981533565.

Valéria Valim² 0000-0002-0625-1308 val.valim@gmail.com

Bruna Costa³ 0000-0002-8718-8098 brunacm85@gmail.com

Gabrieli Fernandes Freitas⁴ 0000-0002-2189-5451 gabrielifreitas@saude.es.gov.br

Eliana Zandonade¹ 0000-0001-5160-3280 elianazandonade@uol.com.br

¹Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), Programa de Pós Graduação em Saúde Coletiva, Vitória-ES, Brasil.

²Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes (HUCAM), Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH), Departamento de Clínica Médica, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), Vitória, ES, Brasil.

³Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes (HUCAM), Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH), Departamento de Clínica Médica, Vitória, ES, Brasil.

⁴Secretaria de Estado da Saúde – SESA, Governo do Estado do Espírito Santo. Gerência Estadual de Assistência Farmacêutica (GEAF).

RESUMO

OBJETIVO: Analisar a tendência temporal das características epidemiológicas dos pacientes diagnosticados com Artrite Reumatoide (AR) em tratamento com terapia biológica, atendidos nas Farmácias Cidadãs do Espírito Santo (ES) pelo SUS.

MÉTODOS: Estudo de série temporal, realizado no ES, através de dados secundários sobre pacientes com AR em uso de terapia biológica nas 10 Farmácias Cidadãs do estado, no período de 2009 a 2017. Para comparar as incidências anuais, por Farmácia Cidadã, fez-se uma análise de tendência linear dessas séries temporais.

RESULTADOS: Houve 9.804 solicitações para o tratamento com as terapias

biológicas, com dispensação concentradas nas Farmácias Cidadãs da Região Metropolitana do estado (69%); com predominância de mulheres (84%), e idade média de 56 anos; o medicamento com maior prevalência foi o Adalimumabe (40%), seguido do Infliximabe (21%), com um gasto total de R\$ 6.335.100,71. **CONCLUSÃO:** Essa análise evidencia o aumento expressivo na dispensação desses medicamentos em relação ao crescimento da incidência dos pacientes novos pelo SUS. O crescimento da demanda por esses medicamentos acarreta também um custo elevado para o SUS, uma preocupação com o futuro assumindo a premissa que estes valores não devem reduzir nos próximos anos.

Palavras-Chave: Terapia Biológica; Doenças Reumáticas; Epidemiologia; Artrite reumatoide.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Analyzing a temporal trend of the epidemiological of the patients diagnosed with Rheumatoid Arthritis (AR) in treatment with assisted biological therapy in Pharmacies of Espírito Santo (ES) by SUS. **METHODS:** A time-series study, carried out in ES, through secondary data on patients with RA using biological therapy in the 10 State Pharmacies of the state, from 2009 to 2017. To compare the annual incidences, by Citizen Pharmacy, a linear trend analysis of these time series. **RESULTS:** There were 9,804 requests for treatment with biological therapies, with dispensation concentrated in the Pharmacies Citizens of the Metropolitan Region of the state (69%); with predominance of women (84%), and mean age of 56 years; the most prevalent drug was Adalimumab (40%), followed by Infliximabe (21%), with a total cost of R \$ 6,335,100.71. **CONCLUSION:** This analysis evidences the expressive increase in the dispensing of these drugs in relation to the growth of the incidence of the new patients by the SUS. The growth in the demand for these medicines also entails a high cost for the SUS, a concern for the future assuming the premise that these values should not reduce in the next years

Keywords: Biological Therapy; Rheumatic Diseases; epidemiology; Rheumatoid arthritis

INTRODUÇÃO

A doença autoimune, Artrite Reumatoide (AR), é um importante problema de Saúde Pública no mundo, particularmente para o Brasil, devido sua alta prevalência e magnitude^{1,2}. Em sua fase avançada pode tornar o paciente altamente incapacitante, com deformidades nas articulações, e acometimento dos tecidos conjuntivos, musculares, tendões e o tecido fibroso^{3,4}.

Para a AR ativa moderada a grave, surgiu em 2002, as Drogas Modificadoras do Curso da Doença Biológicas (bDMARD), também conhecidas como terapia biológica, agente biológico ou moduladores imunobiológicos, com possibilidade de reduzir a inflamação e evitar danos irreversíveis das articulações^{3,5,6,7}.

No Brasil, o tratamento da AR com essas bDMARD é financiado, majoritariamente, pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Existem oito medicamentos: Infliximabe (INF), Adalimumabe (ADA), Etanercepte (ETA), Golimumabe (GOLI), certolizumabe pegol (CERTO), Rituximabe (RTX), Abatacepte (ABA) e tocilizumabe (TOCI) biológicos registrados no Brasil com eficácia comprovada e considerados de alto custo para a saúde pública^{8,9}.

O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) regulamenta as regras de financiamento, aquisição e fornecimento das terapias biológicas pelo SUS. A aquisição é feita de maneira centralizada pelo Ministério da Saúde e a dispensação é realizada pelas esferas estaduais¹⁰.

A Secretaria de Estado de Saúde do estado do Espírito Santo (SESA-ES) fornece esses medicamentos através de estabelecimentos denominados Farmácias Cidadãs. A Farmácia Cidadã traz um conceito moderno em farmácia pública, com estrutura física adequada, ambiente climatizado, informatização e desburocratização por meio do CEAF, que disponibiliza os medicamentos aos pacientes com AR, garantindo o acesso a medicamentos de alto custo baseados em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicadas pelo Ministério da Saúde^{10,11}.

Considerando o elevado número de pacientes com AR em uso desta terapia dispensada pela Farmácia Cidadã do estado do Espírito Santo¹², estabeleceu-se uma abordagem epidemiológica em uma série histórica desses pacientes, a fim de permitir uma retroalimentação anual desse estudo para uso na gestão e na pesquisa relacionadas ao tratamento da AR com as bDMARD no SUS.

Diante desse contexto, este artigo objetivou analisar a tendência temporal de uso das terapias biológicas e descrever o perfil epidemiológico dos pacientes diagnosticados com artrite reumatoide em tratamento atendidos nas Farmácias Cidadãs do Espírito Santo pelo SUS, considerando o período de 2009 a 2017.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo epidemiológico de série temporal. Procedeu-se à análise retrospectiva da base de dados de pacientes com diagnóstico de artrite reumatoide em uso de terapia biológica nas 10 (dez) Farmácias Cidadãs (Venda Nova do Imigrante, São Mateus, Cachoeiro de Itapemirim, Nova Venécia, Colatina, Linhares, Vitória, Serra, Cariacica e Vila Velha) distribuídas nos municípios do estado do Espírito Santo, atendidos entre outubro de 2009 e janeiro de 2017.

Para tanto, foi considerado os pacientes com AR conforme a 10^o revisão da Classificação Internacional de Doenças - CID-10 (M05.0, M05.8, M05.9, M06, M06.0, M06.4, M06.8) e do código dos medicamentos na Autorização de Procedimento de Alta Complexidade (APAC), sendo filtrado o quantitativo de medicamentos dispensados no âmbito do estado do Espírito Santo.

Para a realização da análise do perfil dos pacientes foram analisadas as distribuições das terapias biológicas disponíveis no SUS baseado na data de atendimento da prescrição e os dias de fornecimento por sexo, faixa etária, município de residência do paciente, para cada um dos anos selecionados da pesquisa em cada Farmácia Cidadã do estado.

Para elaboração e análise do banco de dados, foram utilizados os softwares *TabWin 32*, *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 20.0* e *Excel 2000*.

Para calcular os custos dos medicamentos biológicos, foram obtidos os valores a partir do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos do SUS (SIGTAP) atual, baseado nas dosagens usuais recomendadas no Brasil pelo PCDT. O custo do medicamento foi calculado de acordo com o total de doses dispensadas no período do estudo.

Foi realizada uma análise descritiva univariada da totalidade dos dados obtidos para conhecer o padrão de distribuição dos pacientes que realizam tratamento para

artrite reumatoide com terapia biológica. Os resultados foram analisados através de cálculos de frequência, média, mediana, desvio padrão, valores mínimo e máximo.

Para comparar as incidências anuais, por Farmácia Cidadã, fez-se uma análise de tendência linear ou quadrática (a que melhor se ajustou) dessas séries temporais, a partir de uma regressão polinomial simples e utilizando-se a medida de R^2 como resultado do ajuste. O nível de significância foi fixado em 0,05 para os testes de hipótese.

Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) através da Plataforma Brasil, sob parecer nº 2.568.726.

RESULTADOS

Foram identificadas 9.804 solicitações nas APACs válidas para análise descritiva dos dados da pesquisa, no período de outubro de 2009 e janeiro de 2017, sendo um total de 902 pacientes com AR em uso de terapia biológica do SUS.

A Tabela 1 apresenta o perfil de gênero e faixa etária dos pacientes em uso de terapia biológica atendidos nas Farmácias Cidadãs do estado do Espírito Santo. Observa-se a predominância de pacientes do sexo feminino, o que correspondeu a 84%. A idade mínima dos pacientes foi de 08 anos e máxima de 91 anos, com média de 56 anos, mediana de 57 anos e desvio padrão de 13,3 anos. Em ambos os grupos existe variação ampla e semelhante nas idades (p-valor = 0,087, teste qui-quadrado), podendo-se observar tendência nas linhas de idades a persistir na faixa de 40 a 70 anos para os pacientes com AR em uso de terapia biológica.

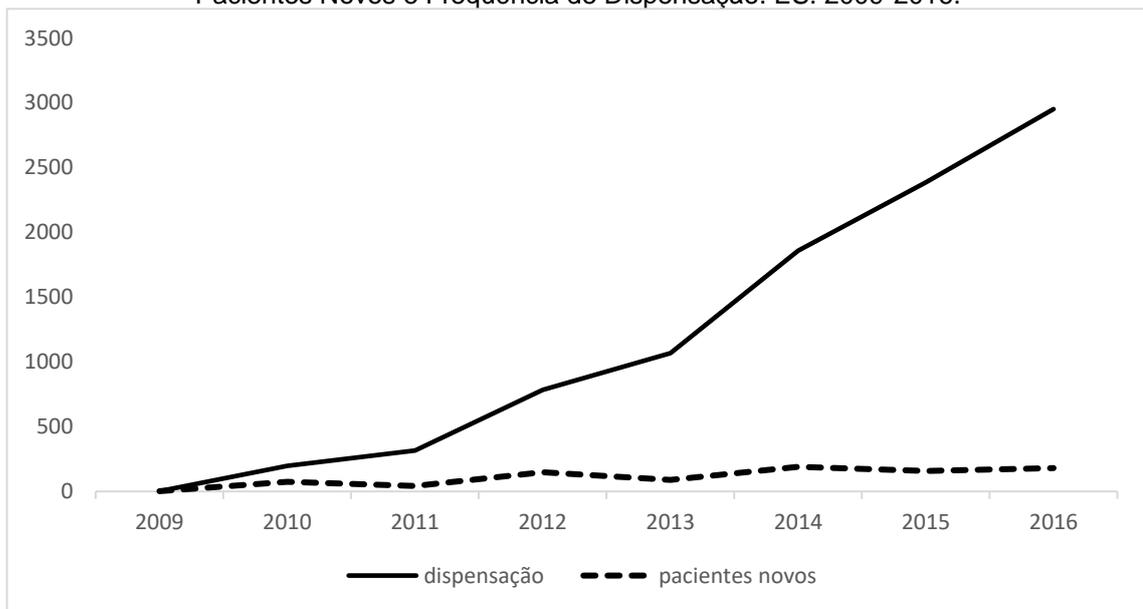
Tabela 1. Distribuição da Frequência dos pacientes com AR em uso de terapia biológica por Sexo e Faixa Etária. ES. 2009-2017.

Faixa etária	Feminino		Masculino		Total	
	N	%	N	%	N	%
menos de 20 anos	4	1%	1	1%	5	1%
20 --- 30	20	3%	4	3%	24	3%
30 --- 40	69	9%	18	12%	87	10%
40 --- 50	106	14%	35	24%	141	16%
50 --- 60	229	30%	38	26%	267	30%

60 --- 70	218	29%	31	21%	249	28%
70 --- 80	83	11%	17	11%	100	11%
80 anos e mais	25	3%	4	3%	29	3%
Total	754	100%	148	100%	902	100%

A Figura 1 mostra a série temporal de incidência anual (número de pacientes novos) e a frequência de dispensação das Terapias Biológicas para os pacientes com AR no estado do Espírito Santo. A figura é instrutiva ao mostrar as linhas de tendência de cada série, crescente para a dispensação em relação ao crescimento da incidência dos pacientes novos.

Figura 1. Série Temporal dos pacientes com Artrite Reumatoide em uso de terapia biológica. Pacientes Novos e Frequência de Dispensação. ES. 2009-2016.



É importante frisar que, apesar de os modelos lineares explicarem o comportamento dos dados e servirem como evidência para mostrar o comportamento anual do número de dispensação e de pacientes novos, as linhas caracterizando as séries temporais já são suficientes para essa observação. A partir de 2011, o número de pacientes novos com AR em uso de terapias biológicas teve um aumento notório.

A tabela 2 apresenta o total de solicitações de terapias biológicas dispensadas aos pacientes com AR nas Farmácias Cidadãs do estado, equação matemática do modelo de tendência ajustado, o valor de R^2 , a taxa de crescimento no período, bem como as projeções para os anos de 2017 e 2020. Observou-se que o medicamento

mais utilizado foi o ADA com uma frequência de 40%, seguido do INF com 21% e o ETA com 18%. O resultado do teste qui-quadrado aponta que os medicamentos se distribuem de forma homogênea entre as farmácias (p -valor = 0,1321).

Tabela 2. Modelo de tendência das Terapias Biológicas dispensadas aos pacientes com Artrite Reumatoide nas Farmácias Cidadãs. ES. 2009-2017.

Medicamento	Total	Modelo	R ²	Projeção	
		Tendência		2017	2020
ABA	642	$y = 38,107x - 60,714$	0,9637	244	358
ADA	3796	$y = 182,18x - 186,43$	0,9817	1271	1818
CERT	143	$y = 4,631x^2 - 24,369x + 25,286$	0,9664	127	318
ETA	1922	$y = 106,32x - 150,71$	0,9533	700	1019
GOLI	243	$y = 8,5714x^2 - 46,214x + 48,143$	0,9579	227	577
INF	2033	$y = 60,321x + 49,143$	0,959	532	713
RTX	127	$y = 6,3929x - 7,4286$	0,9004	44	63
TOCI	337	$y = 8,4762x^2 - 39,81x + 37,857$	0,9929	262	626
Total	9243			3406	5490

y = número de solicitações
x = ano

Realizou-se a distribuição das frequências das solicitações nas APACs por ano de competência no período de análise. Observou-se que o número de atendimentos aumentou ao longo do período de observação, e cada ano sucessivo contribuiu com um montante maior no percentual total de solicitações nas APACs analisadas. A frequência variou de duas solicitações nas APACs em 2009 para 2.952 solicitações nas APACs em 2016. Em janeiro de 2017 foram solicitadas 243 terapias biológicas para pacientes com AR.

Realizou-se a distribuição dos 08 tipos de Terapias Biológicas para pacientes com AR dispensadas pelas Farmácias Cidadãs do estado do Espírito Santo, encontrando-se os resultados conforme expostos na Tabela 3.

Tabela 3. Distribuição dos medicamentos utilizados para o tratamento dos pacientes com Artrite Reumatoide por farmácia cidadã. ES. 2009-2017.

Farmácia Cidadã	ADA	INF	ETA	GOLI	CERTO	RTX	ABA	TOCI
Cachoeiro	20	9	8	2	1	2	0	0
Colatina	33	10	12	2	1	2	1	0
Linhares	21	13	16	6	0	4	2	2
Cariacica	55	41	27	17	9	7	7	4
Nova Venécia	11	14	7	6	0	2	1	2
São Mateus	21	2	11	4	1	1	1	0

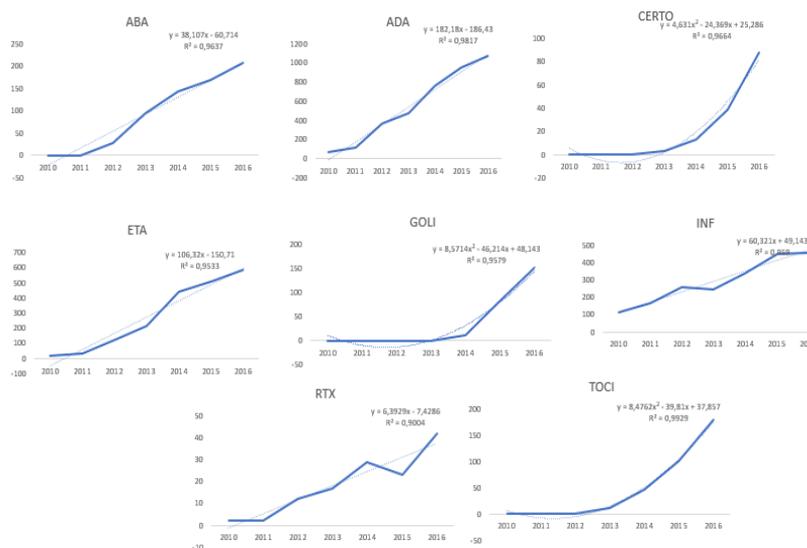
Serra	73	23	22	15	6	2	1	2
Venda Nova	10	11	5	3	2	0	0	1
Vila Velha	65	33	35	26	4	5	7	2
Vitória	52	24	25	15	5	2	7	1
Total	361 (40%)	180 (20%)	168 (18%)	96 (11%)	29 (3%)	27 (3%)	27 (3%)	14 (2%)

ADA: adalimumabe
 INF: infliximabe
 ETA: etarnecepte
 GOLI: golimumabe
 CERTO: certolizumabe
 RTX: rituximabe
 ABA: abatacepte
 TOCI: tocilizumabe

A Figura 2 mostra a tendência da dispensação por cada terapia biológica aos pacientes com AR. Percebe-se que para todas as terapias biológicas dispensadas houve crescimento notório, sendo adalimumabe, infliximabe, etarnecepte, golimumabe com maior frequência, seguido de certolizumabe, rituximabe, abatacete e tocilizumabe.

Os medicamentos com uma curva de tendência crescente no período do estudo são os medicamentos que fazem parte do PCDT, da Portaria de 2017, onde os especialistas tinham essas opções como primeira escolha para prescrição.

Figura 2 - Série Temporal por terapia biológica dispensada aos pacientes com Artrite Reumatoide. ES. 2009- 2016



y = número de solicitações
 x = ano

O custo total das terapias biológicas para o tratamento da AR em todo o estado, com base nos valores pagos pelo SUS, foi de R\$ 6.335.100,71 para o período do estudo para tratar 902 pacientes. O maior gasto foi com o Adalimumabe R\$ 1.977.984,29, seguindo do Etarnecepte R\$ 1.410.256,87 e o de menor gasto foi com o Rituximabe R\$ 47.471,16.

DISCUSSÃO

Os resultados desse trabalho mostram uma tendência temporal crescente em relação à incidência de pacientes novos pelo SUS, bem como a descrição das características epidemiológicas dos pacientes com AR em uso de terapia biológica (medicamentos de alto custo) dispensados através das Farmácias Cidadãs do Espírito Santo.

As Farmácias Cidadãs foram implantadas em 2008 no estado do Espírito Santo, através da Política Farmacêutica, por meio do Decreto nº 1956-R, com o intuito de melhorar o acesso dos pacientes aos medicamentos de alto custo. O estado é o precursor nesse modelo de Farmácia Pública e considerado um modelo de Assistência Farmacêutica do Brasil^{11,13}. Esse aumento expressivo de dispensações dissociado da incidência de casos novos, pode ser devido aos avanços biotecnológicos para o tratamento da doença e a melhoria e estabilidade no acesso aos serviços de saúde no estado.

Pelo demonstrado em tabela, esse estudo, constata que a dispensação das Terapias Biológicas, medida numericamente pelo número de solicitações nas APACs pelo local de residência de cada paciente e os CIDs representativos da doença, se apresenta de forma desigual entre as Farmácias Cidadãs. Isso pode ser o reflexo do cronograma da implantação dessas unidades no estado, onde as três primeiras foram instituídos, uma no município de Linhares, uma no município de Venda Nova do Imigrante e, a outra para a Região Metropolitana, podendo assim, explicar uma maior concentração de dispensações nas Farmácias Cidadãs da Região Metropolitana, com a permanência de pacientes mesmo já existindo outras localizadas próximas de sua residência¹⁴.

De modo mais geral, observou-se uma tendência expressiva no aumento das solicitações por terapias biológicas, constituindo como uma importante questão de

saúde pública. Merece destaque o fato de que esse aumento ocorreu, principalmente, devido ao aumento da acessibilidade às Farmácias Cidadãs, bem como o aumento da cobertura desses medicamentos no estado. Obviamente é necessário levar em consideração que esse estudo trata de tendência dos aspectos epidemiológicos dos pacientes em tratamento com as terapias biológicas, e não diretamente dos pacientes com a doença. Os possíveis motivos desse incremento são maior organização das farmácias cidadãs, inclusão das novas tecnologias, atualizações no PCDT e maior familiaridade dos médicos prescritores com as novas tecnologias. Embora também tenha crescido o número de novos pacientes, o incremento de tratamentos foi proporcionalmente maior, sugerindo que o acesso ao tratamento, muito mais do que acesso ao diagnóstico, influenciou este incremento.

Poucos estudos mostram a prevalência de pacientes com AR em tratamento com as Terapias Biológicas no Brasil, e, esses estão relacionados ao custo do tratamento e comprovam o aumento crescente da utilização dessa terapia em pacientes com AR^{15,16,17}.

A Sociedade Brasileira de Reumatologia promove um estudo prospectivo chamado BIOBADABRASIL, onde é registrado e monitorizado o uso de Terapias Biológicas em doenças reumáticas⁸. Em 2007, verificou que de todos os pacientes com doenças reumáticas, 69,7% eram pacientes com AR^{8,18}.

Um fato bem documentado acerca da epidemiologia da AR é a sua maior prevalência em mulheres, e, nesse estudo nota-se que ela pode iniciar em qualquer idade, com uma faixa etária prevalente entre 40 a 70 anos. As características demográficas dos pacientes foram semelhantes às observadas na literatura^{19,20}.

No que se refere à disponibilização dos tipos de terapias biológicas dispensadas pelas Farmácias Cidadãs, verifica-se uma maior frequência da utilização do adalimumabe, seguida do infliximabe. Não há evidências científicas suficientes sobre comparações diretas entre os biológicos que permita definir superioridade entre eles e o PCDT não estabelece e não hierarquiza os medicamentos baseado em eficácia.

É crescente o gasto com terapias biológicas para o tratamento de AR, e para um número significativo de pacientes. Um estudo realizado sobre os gastos do Ministério da Saúde com medicamentos para AR entre as regiões do País, mostram

resultados semelhantes, ao destacarem que o maior gasto para a Região Sudeste ocorreu para tratamento da AR com o adalimumabe²¹.

Na Portaria nº 15 de 2017, do Ministério da Saúde, continha no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da AR, uma oferta abrangente de biológicos, como primeira escolha para o tratamento (adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, infliximabe e golimumabe), disponibilizadas pelo SUS. Contudo, uma nota técnica foi emitida em fevereiro de 2018, substituindo a Portaria de dezembro de 2017, na qual esclarece a retirada do PCDT de algumas opções disponíveis de primeira escolha de tratamento. Nesse novo documento mantém como primeira escolha apenas os biológicos certolizumabe, adalimumabe e infliximabe. Houve retificação em abril de 2018 (NOTA TÉCNICA Nº 41/2018-DAF/SCTIE/MS), esclarecendo que embora a opção de custo-minimização permaneça sendo prioritariamente indicada, há a possibilidade de prescrição de outros imunobiológicos, com outros mecanismos de ação, em situações específicas.

Portanto, quando houver contraindicações ao uso dos medicamentos prioritários (adalimumabe, certolizumabe e infliximabe), conforme a abordagem de custo-minimização, quando da ocorrência de eventos adversos ou de não resposta terapêutica adequada, ou ainda nas situações em que houver especificidades clínicas ou farmacológicas que tornem outras opções terapêuticas preferíveis poderão ser autorizados e disponibilizados pelo Gestor Estadual os demais medicamentos previstos no PCDT de AR, desde que seja encaminhado relatório médico consubstanciado, justificando a indicação.

Com a inclusão das novas tecnologias e as atualizações no PCDT, onde as opções de primeira escolha foram restringidas ao adalimumabe, infliximabe e o certolizumabe, poderá haver uma mudança na curva de tendência, principalmente no certolizumabe, que houve ao longo do período do estudo uma porcentagem baixa de dispensação no SUS.

Sabe-se que a realidade brasileira apresenta especificidades que requerem considerações como disponibilidade local de medicamentos e o nível socioeconômico da população. O Brasil é um país de dimensões continentais, em desenvolvimento, com população crescente, exigindo a alocação racional de recursos para permitir o acesso amplo e equitativo da população a medicamentos e outras tecnologias de saúde. Os demonstram eficácia e segurança aceitável no tratamento da AR, porém,

são medicamentos distintos, com mecanismos, posologia e vias de administração diferentes que devem ser levados em consideração no momento da prescrição.

No relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre medicamentos biológicos para o tratamento da artrite reumatoide, publicado em junho de 2012, foram analisados estudos de comparação entre os bDMARD e nesses estudos não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os biológicos para os desfechos estudados, justificando o alinhamento na mesma etapa de tratamento e a escolha das alternativas com melhor relação de custo-minimização a serem ofertadas pelo SUS.

Embora haja escassez de estudos de análise comparativa em termos de custos e consequências (estudos de custo efetividade), é aceitável a hierarquização do acesso com base em custo efetividade. No entanto, é de vital importância que se contemple a flexibilidade, de forma a garantir o acesso imediato a opção terapêutica mediante justificativa clínica fundamentada. Além disso, a atualização do protocolo em caso de mudança deverá ser prontamente divulgada, a fim de evitar redundância nos esforços e perda de tempo e recursos.

O crescimento da demanda por esses medicamentos acarreta também um custo elevado para o SUS, uma preocupação com o futuro assumindo a premissa que estes valores não devem reduzir nos próximos anos, visto que descobertas de novas terapias com biológicos são constantes na área. Em 2016, o custo com AR no ES foi de R\$ 5.157.197 o que representa 8% do gasto com medicamentos de alto custo, 0,0021% do orçamento da saúde e 0,0047% do PIB do ES. A previsão de gastos para 2020 é de R\$ 9.074.625, o que significa 43% de incremento em relação a todo o gasto no período de 2009 a 2016.

Desafios ainda permanecem. Melhorias na gestão e na oferta dos serviços, incluindo a provisão de recursos humanos, são necessárias para a melhoria do desempenho do SUS e garantia do acesso universal e igualitário aos serviços de saúde no Brasil. É um desafio para o SUS, não apenas garantir acesso àqueles que receberam indicação do uso, mas também e principalmente, garantir o diagnóstico e assistência em saúde a todos os pacientes com AR. Assumindo uma prevalência de AR na população geral de 1%, estima-se 40.163 casos de AR no estado do ES. Se 30% dos casos recebessem indicação de terapias biológicas, baseado na estimativa

deste estudo, mantendo a mesma distribuição de terapias biológicas, o custo seria de R\$ 84.625.340.

Esse estudo contribui para uma compreensão mais apurada dos aspectos epidemiológicos e a tendência do tratamento com terapias biológicas dos pacientes com AR atendidos nas Farmácias Cidadãs, baseado em dados de um estado localizado na região sudeste e desenvolvida do Brasil, o estado do Espírito Santo, enfatizando como importante questão no âmbito da saúde pública.

Os dados confirmam um notável crescimento na demanda por terapia biológica a cada ano e um alto custo para o SUS. As políticas públicas são um desafio em que a cooperação entre o governo brasileiro e consultorias técnicas em parceria com as sociedades médicas podem trazer as soluções e decisões mais acertadas. Estudos adicionais de custo-efetividade, dados de registros e de uso de recursos e custos na AR são necessários para direcionar a elaboração de novos PCDTs e de políticas públicas para AR.

Contribuição dos Autores

Poliane Sampaio revisou a literatura, elaborou o projeto, preparou o banco de dados, trabalhou na análise e interpretação dos dados e na redação do manuscrito. Valéria Valim concebeu o estudo, elaborou o desenho, redigiu e revisou criticamente o manuscrito. Bruna Costa e Gabrieli Freitas colaboraram na revisão crítica e redação do manuscrito. Eliana Zandonade participou de todas as etapas do projeto, preparação do banco de dado, da análise e interpretação dos dados à redação final do manuscrito. Todos os autores revisaram e aprovaram a versão final do manuscrito e declaram serem responsáveis por todos os aspectos do trabalho, incluindo a garantia de sua precisão e integridade.

Este trabalho recebeu apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

REFERÊNCIAS

1. Barros MBA, Francisco PMSB, Zanchetta LM, et al. Tendências das desigualdades sociais e demográficas na prevalência de doenças crônicas no Brasil, PNAD: 2003- 2008. *Ciência & Saúde Coletiva* 2011; 16 (9), p. 3755-3768.
2. Fafa BP, et al. Drug survival and causes of discontinuation of the first anti-TNF in ankylosing spondylitis compared with rheumatoid arthritis: analysis from BIOBADABRASIL. *Clin Rheumatol.* 2015; 34, n.5, p.921-927.
3. Harrold LR, Reed GW, Magner R, et al. Comparative effectiveness and safety of rituximab versus subsequent anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis with prior exposure to anti-tumor necrosis factor therapies in the United States Corrona registry. *Arthritis Research & Therapy* 2015; 17 p. 256.
4. World Health Organization (WHO). Chronic rheumatic conditions. Disponível em: < [http:// www who int/chp/topics/rheumatic/en/](http://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/)>. Acesso em: 22 mar. 2016.
5. Mota LM, Laurindo IM, Santos Neto LL. Demographic and clinical characteristics of a cohort of patients with early rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol* 2010; 50(3): 235-248.
6. Rosman Z, Shoenfeld Y, Zandman-Goddard G. Biologic therapy for autoimmune diseases: an update. *BMC Med* 2013; 4: 11:88.
7. Lequerré T, Farran É, Ménard JF, et al. Switching from an anti-TNF monoclonal antibody to soluble TNF-receptor yields better results than vice versa: An observational retrospective study of 72 rheumatoid arthritis switchers. *Joint Bone Spine* 2015; 82: 330-337.
8. Tilton DC. BiobadaBrasil: Brazilian biologic registry. *Rev Bras Reumatol* 2011;51(2):111-2.
9. Mota LMH, Magalhaes IM, Neto LLS. Principios gerais do tratamento da artrite reumatoide Inicial. *Rev Assoc Med Bras* 2010; 56(3): 360-362.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Da excepcionalidade às linhas de cuidado: o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. [Internet]. Brasília-DF, 2010. [Acesso em: 19/03/16]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/excepcionalidade_linhas_cuidado_ceaf.pdf>
11. Santos SCM, Barcelos PC, Moreira GL. Política de assistência farmacêutica do estado do Espírito Santo. In: Anais do II Congresso CONSAD de Gestão Pública-Painel38: Tendências atuais na gestão em Saúde; 2009 mai 6-8; Brasília, Brasil. Disponível em: <http://repositorio.fjp.mg.gov.br/consad/handle/123456789/375>
12. Paiva WB. Perfil Epidemiológico e qualidade de vida dos pacientes com Artrite Reumatoide em tratamento em um hospital de referência no Espírito Santo. [Dissertação de Mestrado]. Vitória (ES): Universidade Federal do Espírito Santo; 2012.

13. Brasil. Decreto n.º 1956-R, de 07 de novembro de 2007. Aprova a Política Farmacêutica do Estado do Espírito Santo e dá outras providências. Diário Oficial da União 07 nov 2007.
14. Tavares GRP, Silva DM, Bernardos A. Sistema de Regulação da Dispensação de Medicamentos Excepcionais. In: Anais do II Congresso CONSAD de Gestão Pública.; 2009 mai 6-8; Brasília, Brasil.
<http://repositorio.fjp.mg.gov.br/consad/handle/123456789/465>
15. Brandão CMR, Guerra Junior AA, Cherchiglia ML, et al. Gastos do Ministério da Saúde do Brasil com Medicamentos de Alto Custo: Uma Análise Centrada no Paciente. *Value in the Health* 2011; 14: 71- 77.
16. Venson R, Wiens A, Correr CJ, Otuki MF, Grochocki MC, Pontarolli S, Pontarolo R. Avaliação econômica das anticitocinas adalimumabe, etarnecepte e infliximabe no tratamento da artrite reumatoide no Estado do Paraná. *Physis Revista de Saúde Col* 2011; 21 (2): 359-376.
17. Buendgens FB, Blatt CR, Marasciulo ACE, Leite SN, Farias MR. Estudo de custo-análise do tratamento da artrite reumatoide grave em um município do Sul do Brasil. *Cad. Saúde Pública* 2013; 29:S81-S91.
18. Tifton DC, Silveira IG, Louzada-Junior P, Hayata AL, Carvalho HM, Ranza R et al. Brazilian biologic registry: BiobadaBrasil implementation process and preliminary results. *Rev Bras Reumatol* 2011;51(2):152-60.
19. Mota LMH, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Rezende-Fronza LS, Bertolo MB, et al. Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol* 2012; 52:152-74.
20. Wiens A, Grochocki MC, Pontarolli 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.
21. Schneiders RE. Caracterização dos Gastos do Ministério da Saúde com medicamentos para artrite reumatoide, no âmbito do componente especializado da Assistência Farmacêutica, no período de 2008 a 2009. Brasília. [Dissertação de Mestrado]. Brasília (DF): Universidade de Brasília; 2012.
22. Sociedade Brasileira de Reumatologia. Artrite Reumatóide: Diagnóstico e Tratamento. 2002. Disponível em: Acessado em: 12/08/2018.

4.2 Artigo 2

Esse manuscrito será submetido para publicação na Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde e aqui ele se encontra escrito na íntegra.

TÍTULO: Itinerários terapêuticos de sujeitos com artrite reumatoide em uso de terapia biológica no SUS: limites e potencialidades.

Itinerários terapêuticos de sujeitos com artrite reumatoide em uso de terapia biológica no SUS: limites e potencialidades

Therapeutic itineraries of users with rheumatoid arthritis using Biological Therapy in SUS: limits and potentialities

Poliane Barbosa Sampaio Buffon¹ 0000-0001-7681-296X polianebsampaio@hotmail.com

Autor correspondente. Rua Vitalino dos Santos Valadares, 290, apt 1603, cep: 29045360. Barro Vermelho, Vitória-ES. 027-981533565.

Janderson Mendes Coqueiro¹ jandesson.mc@gmail.com

Mirhelen Mendes de Abreu² mirhelen.abreu@gmail.com

Gabrieli Fernandes Freitas³ 0000-0002-2189-5451 gabrielifreitas@saude.es.gov.br

Eliana Zandonade¹ 0000-0001-5160-3280 elianazandonade@uol.com.br

Valéria Valim⁴ 0000-0002-0625-1308 val.valim@gmail.com

¹ Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), Programa de Pós Graduação em Saúde Coletiva, Vitória-ES, Brasil.

² Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

³ Secretaria de Estado da Saúde – SESA, Governo do Estado do Espírito Santo. Gerência Estadual de Assistência Farmacêutica (GEAF).

⁴ Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes (HUCAM), Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH), Departamento de Clínica Médica, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), Vitória, ES, Brasil.

RESUMO

O presente artigo tem por objetivo analisar os limites e as potencialidades encontradas pelos sujeitos com artrite reumatoide nos seus itinerários terapêuticos. Trata-se de um estudo de abordagem qualitativa, realizado com dez sujeitos com artrite reumatoide em uso de terapia biológica, cadastrados em uma Farmácia Cidadã. A produção do material se deu por entrevista aberta, na qual, após a transcrição, os dados foram

analisados pela técnica de Análise de Conteúdo, na modalidade Análise Temática. Sugiram duas categorias, a saber: Limites dos Itinerários Terapêuticos – que aferem gastos financeiros, o afastamento laboral e a trajetória do diagnóstico do tratamento; e Potencialidades dos Itinerários Terapêuticos – conhecimento sobre o próprio tratamento e acesso ao SUS. Os itinerários terapêuticos dos sujeitos mostram as dificuldades enfrentadas pelos pacientes ao se afastarem do trabalho por conta das incapacidades geradas pela demora no diagnóstico da doença e a diminuição da renda familiar. Este estudo também mostrou a facilidade de acesso ao tratamento no SUS, após o diagnóstico. O intuito do estudo é identificar os percursos trilhados frente à experiência individual dentro do SUS, levando em conta o entendimento do processo saúde-doença em macro contextos determinados subjetivamente e culturalmente e identificando-os.

Palavras-chave: Artrite reumatoide; Terapia Biológica; Sistema Único de Saúde.

ABSTRACT

Introduction: The aim of this article is to analyze the limits and potentialities of users with rheumatoid arthritis in their therapeutic tools. **Methods:** This is a qualitative study carried out with 10 subjects with rheumatoid arthritis using biological therapy enrolled in a Citizen Pharmacy. The material was produced by an open interview, in which, after transcription, the data were analyzed using the Content Analysis technique, in the Thematic Analysis modality. **Results:** They suggest two categories, namely: Limits of Therapeutic Itineraries - financial expenses and labor leave and the trajectory of diagnosis to treatment, and Potentialities of Therapeutic Itineraries - knowledge about the treatment and access to SUS. The therapeutic itineraries of the subjects show the difficulties faced by the patients when they leave the work due to the incapacities generated by the delay in diagnosis and the decrease of the family income. This study also showed ease of access for treatment in SUS after diagnosis. **Conclusion:** This type of study is aimed at identifying the pathways that have been taken in response to the individual experience within the SUS, taking into account the understanding of the health-disease process in macro contexts determined subjectively and culturally and identifying them.

Key words: Rheumatoid arthritis; Biological Therapy; Unified Health System.

INTRODUÇÃO

Cerca de 0,3% a 1% da população de adultos dos países desenvolvidos apresentam Artrite Reumatoide (AR), podendo chegar a 5%, dependendo do grupo e da faixa etária estudada com a doença^{1,2,3,4,5}.

A AR é considerada uma doença sistêmica e autoimune, que afeta as articulações, os tendões e os tecidos conjuntivos, musculares e fibrosos. É uma doença que apresenta curso progressivo, com potencial de destruição articular e óssea, podendo levar ao comprometimento funcional das estruturas envolvidas, e assim, ao aumento da mortalidade, principalmente por doenças cardiovasculares. As consequências da doença não trazem só custos sociais e econômicos relevantes para a Saúde Pública, mas complicações graves para o indivíduo adoecido^{6,7,8}.

Pacientes com AR apresentam articulações periféricas dolorosas, por vezes, inchadas e quentes. Normalmente, há maior frequência da inflamação nos punhos e em pequenas articulações das mãos, sendo comum encontrar pacientes com nódulos reumatoides, ou seja, tumefações duras localizadas embaixo da pele e, geralmente, próximo das articulações e em alguns casos pode haver perda de mobilidade, o que compromete a funcionalidade e a qualidade de vida do paciente^{9,10,11}.

Nas duas últimas décadas, o tratamento medicamentoso da AR tem sofrido intenso desenvolvimento, grande parte devido à introdução da biotecnologia, que possibilita entender melhor o período da patogênese em nível celular e molecular, que desempenham um papel-chave nessa doença.

Um dos tratamentos mais relevantes para os indivíduos com AR é a utilização das Drogas Modificadoras do Curso da Doença Biológicas (bDMARD), também conhecidas como terapia biológica, agente biológico ou moduladores imunobiológicos, que surgiram no Brasil, no ano de 2000, trazendo novas perspectivas para a terapia da AR, possibilitando oferecer uma nova escolha de tratamento medicamentoso para os pacientes em que o déficit funcional e o dano estrutural seriam inevitáveis^{12,13}.

As terapias com agentes biológicos agem como imunomodulares e são utilizadas no tratamento da AR ativa moderada a grave, com possibilidade de reduzir a inflamação e evitar danos irreversíveis das articulações^{8,12,14}. Atualmente, existem oito agentes biológicos registrados no Brasil, sendo disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS), sendo eles: o etanercepte, infliximabe, adalimumabe, golimumabe, certolizumabe pegol, rituximabe, adatacepte e tocilizumabe. São medicamentos com eficácia comprovada e são considerados medicamentos de alto custo para a saúde pública¹⁵.

A Secretaria de Saúde do estado do Espírito Santo (SESA/ES) fornece esses medicamentos através de estabelecimentos denominados Farmácias Cidadãs. A Farmácia Cidadã traz um conceito moderno em farmácia pública, com estrutura física adequada, ambiente climatizado, informatização e desburocratização, por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), que disponibiliza os medicamentos aos pacientes com AR, garantindo o acesso a medicamentos de alto custo baseados em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicadas pelo Ministério da Saúde¹⁶.

Na dimensão biológica do cuidado, é necessário reconhecer a importância das diversas formas para se tratar a AR, como o tratamento utilizando a terapia biológica. No entanto, as prioridades não recaem somente na eficácia do tratamento, é importante avaliar os contextos e as experiências perpassadas pelos pacientes na busca da terapia para que se possa planejar o cuidado e o tratamento adequado.

Nesse sentido, o Itinerário Terapêutico (IT) tem se tornado um dispositivo importante para se conhecer a busca de cuidado em saúde, reproduzindo a experiência do tratamento no adoecimento e os percursos que caracterizam a forma como o indivíduo define ou elabora a situação de enfermidade como um fenômeno sociocultural.

A construção de ITs, em seus percursos teórico-metodológicos, tem possibilitado apreender discursos e práticas que expressam diversas lógicas, através das quais os princípios de resolutividade e integralidade na atenção em saúde podem ser questionados. Esses princípios evidenciam os ensinamentos resultantes das experiências de adoecimento e de buscas de cuidado em saúde por usuários e suas famílias e dos modos como os serviços de saúde podem dar-lhes respostas, mais ou menos resolutivas^{17,18}.

Assim, o objetivo principal deste estudo foi analisar os limites e as potencialidades encontradas pelos sujeitos com artrite reumatoide nos seus itinerários terapêuticos.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de abordagem qualitativa realizado com dez sujeitos atendidos pela Farmácia Cidadã do Município de Vila Velha, ES.

Houve análise de todos os prontuários visando encontrar os sujeitos que respondiam aos critérios do estudo e, em seguida, foi realizado um sorteio para a inclusão dos sujeitos nesta pesquisa. Para a seleção dos dez sujeitos, foi considerado que todos os pacientes atendessem aos critérios de diagnóstico para artrite reumatoide, sendo esses, pré-requisitos para que o paciente receba os medicamentos pela Secretaria de Saúde do estado do Espírito Santo (SESA/ES).

Os critérios de inclusão no estudo foram: possuir diagnóstico de AR, ter acima de 18 anos de idade, ser morador do estado do Espírito Santo há pelo menos dez anos, estar fazendo uso de alguma terapia biológica pelo SUS-ES e ter iniciado o tratamento no estado do Espírito Santo, no período entre janeiro de 2014 e julho de 2017. O trabalho de campo, implementado em junho e julho de 2018 aconteceu em duas etapas.

Na primeira etapa foi realizada a análise dos prontuários e após um sorteio de dez pacientes para participar do estudo, foi feito um contato por telefone com cada um deles, com o objetivo de convidá-los para a participação na pesquisa. A participação se daria no mesmo dia em que os pacientes estavam agendados na farmácia cidadã para buscar o seu medicamento.

Na segunda etapa, foi realizada a transcrição, na íntegra, das entrevistas que foram realizadas com os pacientes. E essas, foram submetidas à análise de conteúdo proposto por Bardin (2009), na modalidade temática, operacionalizada em três etapas: a pré-análise, que consistiu na organização do material a ser analisado mediante leitura e demarcação dos trechos a serem trabalhados; a codificação, classificação e categorização do material; e a interpretação dos resultados, do qual emergiram, então, as categorias limitações, que são o afastamento laboral e a dificuldade para o

diagnóstico, e as potencialidades que apontam o nível de conhecimento sobre o seu tratamento e acesso ao SUS, além do IT de sujeitos com artrite reumatoide no SUS.

A produção de material para o estudo se deu através de entrevista aberta, na qual foi utilizado um roteiro de encontro com caracterização dos sujeitos e uma questão gerativa:

“Quero que você me conte a história da sua vida a partir de quando soube pelo médico que estava com Artrite Reumatóide. Você pode levar o tempo que for necessário para isso, podendo também dar detalhes, pois tudo que for importante para você, interessa na pesquisa.” (FLICK, 2009).

Após esclarecimentos sobre a pesquisa, os pacientes assinaram o consentimento, em duas vias, ficando uma delas em posse do paciente. Os entrevistados discorreram sobre suas experiências, a partir da proposta do pesquisador, sendo incorporados outros pontos relevantes, do início ao fim, determinando novos rumos¹⁹. Os encontros ocorreram de forma individual, em uma sala dentro da Farmácia Cidadã de Vila Velha e foram registradas por meio de um gravador. O ambiente era calmo e organizado para favorecer a concentração dos entrevistados e as entrevistas tiveram duração média de 35 minutos e ocorreram em horários sugeridos pelos próprios pacientes.

No sentido de manter o sigilo da identidade dos pacientes, cada um deles está denominado neste estudo pela letra “P” (paciente), acompanhada da por sua identificação em numeração arábica.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) através da Plataforma Brasil, sob parecer nº 2.568.726.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram entrevistados dez pacientes com artrite reumatoide cadastrados na Farmácia Cidadã em uso de terapia biológica para seu tratamento. Desses pacientes, sete eram do sexo feminino, três do sexo masculino e a idade variou de 30 a 67 anos, predominando uma idade média de 50 anos.

Os dados de sexo e a faixa etária são condizentes com os da literatura sobre a incidência dessa doença, que aponta uma maior ocorrência no sexo feminino, com

aproximadamente 5:1 e um predomínio na faixa etária do período mais produtivo da vida adulta^{12,20}.

A raça/cor foi autorreferida parda e branca por 50% dos participantes e a renda mensal da família, no momento do estudo, foi de 30% com menos de dois salários mínimos, 40% com renda de dois a quatro salários mínimos e 30% acima de quatro salários mínimos.

Limites dos itinerários terapêuticos

Durante a entrevista, a renda familiar foi uma questão significativa das experiências, marcando as histórias de vida, e contada em suas narrativas. Dos participantes, 30% relatam, enfaticamente, que tiveram de parar de trabalhar por conta da doença e 70% relataram sobre como a doença tem afetado diretamente o trabalho e, em consequência prejudicado a renda familiar. Tal fato é exposto pelos relatos a seguir:

“Eu trabalhava como promotora de vendas. Eu tive até que parar de trabalhar porque não aguentava pegar peso... essas coisas” (P1)

Notou-se durante a entrevista que ao falar da incapacidade de realizar o trabalho, a Paciente 6 expressava uma sensação de sofrimento, apresentado em gestos e expressão faciais:

“no meu fogão ninguém mexe... pra eu aceitar alguém fazendo as coisas pra mim... eu entrei em depressão” (P6)

Atualmente, a AR é como uma das principais causas de incapacidades, isso mostra que os custos com a doença tendem a aumentar à medida em que progride, tanto com as complicações de manejo quanto com os prejuízos da perda de produtividade e incapacidade do paciente adulto trabalhar^{2,21,7,8,11}.

Estudos demonstram que com a progressão da AR, após 15 anos, o índice de afastamento do trabalho pode chegar a mais de 60%, e dentro de dez anos do início da doença, pelo menos 50% dos pacientes, em países desenvolvidos, não conseguem manter o seu emprego em tempo integral^{2,5,22}. Os pacientes desenvolvem incapacidades nas funções diárias e isso gera um impacto econômico para sua família

e também para a sociedade, visto que quanto maior o grau de incapacidade dos pacientes, maior a utilização dos recursos da saúde^{12,23,24}.

A AR é uma doença caracterizada por poliartrite periférica e simétrica, ou seja, ambos os lados do corpo são afetados, o que leva à destruição das articulações por erosão do osso e cartilagem, causando deformidades. Por possuir natureza inflamatória, os pacientes podem apresentar dores intensas, rigidez articular, tumores nas regiões que os ossos se articulam^{23,24,25}. Os sinais e sintomas são importantes para elaborar uma representação da doença, que serve de guia para uma ação. Após a ocorrência dos primeiros sinais e/ou sintomas, os participantes desta pesquisa relataram procurar um serviço de saúde imediato. Conforme demonstrado a seguir:

“comecei sentir dores né, dores que não se explicavam, nas juntas principalmente, no braço né e chegava ao ponto de... de repente a dor ficar tão intensa que eu entrava de roupa e tudo embaixo do chuveiro de água quente, água quente aliviava o sofrimento e ninguém entendia o porquê, aí eu procurei aconselhado pelo meu cardiologista, um reumatologista” (P2).

Ao fazer a reconstituição dos trajetos na busca de um determinado tratamento médico, percebeu-se fragilidades no diagnóstico precoce, cabendo ressaltar que, a predominância da primeira procura ser 50% por médico clínico, 40% por ortopedista e apenas 1% ter ido diretamente ao especialista reumatologista. No itinerário percorrido pelos participantes desta pesquisa é perceptível a demora do diagnóstico e, com isso a piora dos sinais/ou sintomas da doença. Nenhum dos participantes foi diagnosticado em menos de um ano da apresentação das características da doença, independentemente de ser um paciente total SUS (quatro pacientes) ou ter um plano de saúde particular (seis pacientes).

“sai de casa bem quando cheguei no terminal estava com a sensação de desmaio...procurei um clínico geral que me encaminhou para um cardiologista... fui num cardiologista e ele disse que poderia ser um stress ou alguma coisa parecida” (P3)

“dois pés inchados e sem consegui andar... fui para o hospital na mesma hora... fiz o raio-x, nada descobriu o que era... engessaram meu pé, o ortopedista disse que o protocolo era engessar o pé. Fui, fui para casa, fiquei dois dias com o gesso no pé muito edemaciado e tirei... não consegui ficar com o gesso... aí começou minha saga.” (P10)

A AR pode ser de difícil diagnóstico, pois não existem análises ou exames que por si, deem 100% do diagnóstico da doença, mas alguns testes e exames conciliados, podem ajudar. Os exames de sangue, por exemplo, podem revelar a presença de anticorpos, como o Fator Reumatoide (FR), porém nem todos os pacientes apresentam o FR positivo na fase inicial da doença e, além disso, o FR positivo pode ser encontrado em população saudável^{25,26}. O fundamental é fazer o diagnóstico o mais precocemente possível para começar o tratamento e, assim, diminuir a ocorrência de estados funcionais incapacitantes dos pacientes com AR.

Esse longo caminho até a identificação da doença revela a importância do envolvimento do paciente, do médico e de outros profissionais da saúde²⁶. O projeto de Lei 22/07 estabelece o Código Nacional de Direitos dos usuários das Ações e dos Serviços de Saúde, no qual estão descritos os direitos da população que frequenta os serviços públicos e privados²⁷.

Em países em desenvolvimento, como o Brasil, a prevalência da AR se apresenta menor e, esse fato pode estar relacionado à dificuldade de acesso à serviços de saúde, a ausência de diagnóstico e também, devido a um número menor de estudos epidemiológicos²⁸.

Potencialidades dos itinerários terapêuticos

Diferentemente da fase inicial do IT, em que a falta de conhecimento poderia ser um obstáculo para o percurso desta trajetória, as experiências vivenciadas no decorrer do processo para o diagnóstico e tratamento correto proporcionaram aos pacientes uma aquisição de conhecimento sobre sua doença.

“eu tava tomando adalimumabe já há muito tempo e de uns seis meses para cá não estava fazendo efeito... sentindo muitas dores nos punhos e dificuldade para andar... e daí a Doutora falou olha se não melhorar no mês que vem, a gente vai ter que trocar, mas tem o falso diagnóstico que poderia dar e depois de um tempo melhoraria, mas não melhorou... e, falou vou trocar pelo golimumabe...” (P5)

Os relatos são bem claros quanto à percepção do paciente sobre as terapias biológicas que eles usam para o tratamento, tanto nos pacientes que possuem nível superior (quatro indivíduos), quanto nos outros (seis indivíduos) que possuem nível de escolaridade baixa. O conhecimento do paciente é parte da experiência com a

doença dentro do contexto de sua vivência e dos trajetos que ele seguiu para chegar até o momento atual.

As Terapias Biológicas são medicamentos biológicos indicados quando o paciente persiste com atividade da doença ou nos casos de ausência de resposta após o tratamento com os medicamentos convencionais. São medicamentos que melhoram os sinais e sintomas em uma alta porcentagem de pacientes e podem ser capazes de interromper a destruição óssea, pois possuem como alvo as citocinas envolvidas no processo inflamatório ou as células do sistema imune epidemiológicos^{29,30}.

A análise da pesquisa prende-se a identificação e caracterização dos percalços pelos quais os participantes passaram até chegar à terapia biológica e, nota-se, através dos discursos, que apesar da grande maioria (sete) apresentarem complicações após a Artrite Reumatoide, eles relatam uma melhora significativa após o uso do tratamento com os medicamentos biológicos.

Um aspecto significativo é revelado através de depoimentos sobre a facilidade no acesso à Farmácia Cidadã para conseguir esse tipo de medicação, que é considerada um medicamento de alto custo, porém os pacientes relatam ser uma dificuldade realizar os exames a cada três meses, que é necessário para a dispensação do medicamento segundo o Protocolo Clínico e Terapêutico (PCDT), mesmo nos casos dos participantes que possuem plano de saúde particular.

“Eu dei entrada no golimumabe, acho que uns quatro dias depois eles ligaram pra mim que já tinha sido aprovado, que eu podia vim buscar.” (P1)

O SUS possui como princípios centrais o acesso universal, a integralidade da atenção e a equidade das ações. Ao se pensar o acesso às políticas públicas no SUS, em um contexto político e econômico desfavorável no Brasil, faz-se necessário identificar o nível de reconhecimento dos vários atores que usam os serviços em relação à compreensão e à assimilação dos seus direitos.

Estudos têm mostrado a melhoria do acesso, da satisfação dos pacientes e da utilização do atendimento ampliado do SUS^{31,32}. A Farmácia Cidadã é uma grande conquista do SUS, que tem se mostrado uma área estratégica, na medida em que o medicamento representa uma das principais ferramentas de intervenção sobre a AR.

CONCLUSÃO

O paciente que adoece por Artrite Reumatoide perpassa um itinerário de busca por tratamento da sua doença dentro do sistema de saúde. Para isso, é necessário o desenvolvimento de estudos que levem em consideração o entendimento do processo saúde-doença, em macro contextos determinados subjetivamente e culturalmente, identificando os percursos trilhados frente à experiência individual dentro do SUS.

No itinerário percorrido pelos participantes desta pesquisa é perceptível à demora do diagnóstico e, com isso a piora dos sinais/ou sintomas da doença. Nenhum dos participantes foi diagnosticado em menos de um ano de apresentação das características da doença independente de ser um paciente em assistência integral pelo SUS ou ter um plano de saúde particular e, as dificuldades no itinerário foram as mesmas, ou seja, diagnóstico tardio e impacto na renda familiar.

Diferentemente da fase inicial do IT, em que a falta de conhecimento poderia ser um obstáculo para o percurso desta trajetória, as experiências vivenciadas no decorrer do processo para o diagnóstico e tratamento correto proporcionaram aos pacientes uma aquisição de conhecimento sobre sua doença. Mesmo o paciente da rede privada está satisfeito com o atendimento na farmácia cidadã, ou seja, a alta complexidade funciona bem no SUS.

REFERÊNCIAS

1. Pereira AM, Valim V, Zandonade E. Prevalence of musculoskeletal manifestations in the adult Brazilian population: a study using COPCORD questionnaires. *Clinical and Exp Rheum* 2009; 27: 42-46.
2. Van VRF. New and future agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Discov Med* 2010; 9(47): 319-327.
3. Firestein G. Pathogenesis of rheumatoid arthritis. *UpToDate*, 2014.
4. Fafa BP, et al. Drug survival and causes of discontinuation of the first anti-TNF in ankylosing spondylitis compared with rheumatoid arthritis: analysis from BIOBADABRASIL. *Clin Rheumatol* 2015; 34 (5): 921-927.
5. World Health Organization (WHO). Chronic rheumatic conditions. Disponível em: <[http:// www who int/chp/topics/rheumatic/en/](http://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/)>. Acesso em: 22 mar. 2016.
6. Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2001; 344 (12): 907-916.

7. David JM, Mattei RA, Mauad JL, et al. Estudo clínico e laboratorial de pacientes com artrite reumatoide diagnosticados em serviços de reumatologia em Cascavel, PR, Brasil. *Rev Bras Reumatol* 2013; 53: 57–65.
8. Harrold LR, Reed GW, Magner R, et al. Comparative effectiveness and safety of rituximab versus subsequent anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis with prior exposure to anti-tumor necrosis factor therapies in the United States Corrona registry. *Arthritis Research & Therapy* 2015; 17 p. 256.
9. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TWJ. Rheumatoid arthritis. *The Lancet* 2010; 376 (9746): 1094-1108.
10. Pereira IA, Mota LMH, Cruz BA., et al. Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia sobre o manejo de comorbidades em pacientes com artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol* 2012; 52: 474-495.
11. Qiang S, Ko-Jen L, Tamas T, Bruce CMW, Carol, LG.; et al. Estimating the response and economic burden of rheumatoid arthritis patients treated with biologic disease-modifying antirheumatic drugs in Taiwan using the National Health Insurance Research Database (NHIRD). *PLoS ONE* 2018; 13 (4): p 0193489.
12. Mota LM, Laurindo IM, Santos Neto LL. Demographic and clinical characteristics of a cohort of patients with early rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol* 2010; 50(3): 235-248.
13. Rosman Z, Shoenfeld Y, Zandman-Goddard G. Biologic therapy for autoimmune diseases: an update. *BMC Med* 2013; 4: 11:88.
14. Lequerré T, Farran É, Ménard JF, et al. Switching from an anti-TNF monoclonal antibody to soluble TNF-receptor yields better results than vice versa: An observational retrospective study of 72 rheumatoid arthritis switchers. *Joint Bone Spine* 2015; 82: 330-337.
15. Mota LMH, Magalhaes IM, Neto LLS. Princípios gerais do tratamento da artrite reumatoide Inicial. *Rev Assoc Med Bras* 2010; 56(3): 360-362.
16. Brasil. Ministério da Saúde. Da excepcionalidade às linhas de cuidado: o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. [Internet]. Brasília-DF, 2010. [Acesso em: 19/03/16].
Disponível em:
http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/excepcionalidade_linhas_cuidado_ceaf.pdf
17. Alves PCB, Souza IM. Escolha e avaliação de tratamento para problemas de saúde: considerações sobre o itinerário terapêutico. In: Rabelo MC, Alves PCB, Souza IMA, organizadores. *Experiência de doença e narrativa*. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz 1999: 125-38.
18. Maliskai ICA, Padilhii MICS. AIDS: a experiência da doença e a construção do itinerário terapêutico. *Rev Eletrônica de Enf* 2007; 09 (03): 687 – 698.

19. Flick U. Introdução à pesquisa qualitativa. Tradução de Joice Elias Costa. 3. ed. Porto Alegre: Artmed 2009; 405.
20. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TWJ. Rheumatoid arthritis. *The Lancet* 2010; 376 (9746): 1094-1108.
21. Neovius M, Simard JF, Klareskog L, Askling J. Sick leave and disability pension before and after initiation of antirheumatic therapies in clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2011; 70 (8): 1407-14.
22. Zhu TY, Tam LS, Lil EK. Societal costs of rheumatoid arthritis in Hong Kong: a prevalence-based cost-of-illness study. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50 (7): 1293-301.
23. Picavet HS, Hoeymans N. Health related quality of life in multiple musculoskeletal diseases: SF-36 and EQ-5D in the DMC3 study. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 723-729.
24. Barros MBA, Francisco PMSB, Zanchetta LM, et al. Tendências das desigualdades sociais e demográficas na prevalência de doenças crônicas no Brasil, PNAD: 2003- 2008. *Ciência & Saúde Coletiva* 2011; 16 (9), p. 3755-3768.
25. Mota LMH, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Rezende-Fronza LS, Bertolo MB, et al. Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol* 2012; 52:152-74.
26. Arnett FC, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-324.
27. Oliveira FJA. Concepções de doença: o que os serviços de saúde têm a ver com isso? In: Duarte LFD, organizador. *Doença, sofrimento, perturbação: perspectivas etnográficas*. Rio de Janeiro: FIOCRUZ 1998; 210.
28. Alamanos Y, Voulgari PV, Drossos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 36: 182-188.
29. Mota LMH, Cruz BA, Brenol CV, Pollak DF, Pinheiro GRC, Laurindo IMM, et al. Segurança do uso de terapias biológicas para o tratamento de artrite reumatoide e espondiloartrites. *Rev Bras Reumatol* 2015; 55(3): 281–309.
30. Hamuryudan V, et al. Direct and indirect healthcare costs of rheumatoid arthritis patients in Turkey. *Clin Exp Rheumatol* 2016, 34(6):1033-1037.

31. Macinko J, Lima-Costa MF. Access to, use of and satisfaction with health services among adults enrolled in Brazil's Family Health Strategy: evidence from the 2008 National Household Survey. *Trop Med Int Health* 2012, 17(1):36-42.

32. Macinko J, Lima-Costa MF. Horizontal equity in health care utilization in Brazil, 1998-2008. *Int J Equity Health* 2012, 11-33.

4.3 Artigo 3

Esse manuscrito será submetido para publicação na Revista Value in Health e aqui ele se encontra escrito na íntegra.

TÍTULO: Uso de recursos em saúde e custos diretos em pacientes com artrite reumatoide em terapia biológica: Dados do Sistema Único de Saúde (SUS)

Avaliação de custos dos pacientes com artrite reumatoide no tratamento com terapia biológica: um recorte do Espírito Santo

Manuscrito redigido com base em tese acadêmica de doutorado intitulada 'USO DE RECURSOS EM SAÚDE E CUSTOS EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE EM TERAPIA BIOLÓGICA NO SUS', por Poliane Barbosa Sampaio Buffon junto ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES). Ano de defesa: 2021.

Esse trabalho recebeu recursos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) através do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES).

Uso de recursos em saúde e custos diretos em pacientes com artrite reumatoide em terapia biológica: Dados do Sistema Único de Saúde (SUS)

Poliane Barbosa Sampaio¹, Bruna Costa da Mata², Ketty Lysie Libardi Lira², Mirhelen Mendes de Abreu^{3#}, Valéria Valim^{1,2#}

Poliane Barbosa Sampaio Buffon¹ 0000-0001-7681-296X polianebsampaio@hotmail.com

Mirhelen Mendes de Abreu³ mirhelen.abreu@gmail.com

Valéria Valim^{1,2} 0000-0002-0625-1308 val.valim@gmail.com

¹Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), Programa de Pós Graduação em Saúde Coletiva, Vitória-ES.

²Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes (HUCAM), Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH), Departamento de Clínica Médica, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), Vitória, ES, Brasil.

³Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

Os autores compartilham a autoria sênior

RESUMO

Introdução: O cuidado do paciente com Artrite Reumatoide (AR) mudou significativamente com a incorporação de novas terapias. O tratamento com drogas modificadoras do curso da doença convencionais sintéticas (csDMARD) e DMARD biológicas (bDMARD) para AR são fornecidas pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Apurar os custos econômicos associados a AR é importante para definir políticas públicas. **Objetivo:** O objetivo do presente estudo foi avaliar o uso de recursos em saúde e custos sob a perspectiva ampliada do SUS, através do mapeamento da trajetória dos pacientes com AR em uso de bDMARD, no estado do Espírito Santo. **Métodos:** Foi analisada uma coorte histórica, a fim de estimar o uso de recursos e os custos em saúde, através do mapeamento da trajetória de todos os pacientes com AR. Foi usado uma *linkage* na utilização conjunta dos bancos de dados das farmácias públicas do ES e entre os bancos de dados nacionais no período de 2009 a 2017. Os custos foram estratificados por ano, através de análise de sensibilidade para compreender diferentes cenários de gastos dos procedimentos e medicamentos utilizados pelos pacientes. **Resultados:** Dos 902 pacientes atendidos com AR, em uso de bDMARD, 783 foram identificados, após *record linkage*, entre 2009 e 2017. Após a integração dos três bancos de dados, BPAB, SIH e APAC, foi possível parear 386 (42,8%) pacientes. Desses, 83,9% eram mulheres, de $56 \pm 12,2$ anos. No período, foram realizados 1147 procedimentos ambulatoriais e hospitalares, sendo 77,41% ambulatoriais e 22,59% de internação. Observou-se que, apesar de menor número de procedimentos de internação comparado aos ambulatoriais, eles representaram 88,8% dos recursos utilizados (BPAB- R\$96.556,08 e SIH-R\$765.644,00). O custo médio por paciente, ao ano, com medicamentos (bDMARD + csDMARD), considerando os cenários máximo, médio e mínimo foi de R\$ 3.548.775,00, R\$ 2.753.441,00 e R\$ 2.090.033,00, respectivamente. Considerando o valor estimado de cenário médio para medicamentos, os custos com terapia biológica representam 94,27% dos custos com medicamentos e 91,4% de todos os custos. **Conclusão:** O *linkage* de bancos de dados do SUS possibilitou a (re)construção da trajetória dos pacientes com AR em larga escala e a estimativa de uso de recursos e custos com o tratamento da AR no Brasil. O custo total por paciente/ano com AR, em uso de bDMARD, variou de R\$ 2.952.233,22 a R\$ 4.410.975,22. O gasto com terapia

biológica é progressivo e representa 91,4% de todos os custos. Esses indicadores econômico-epidemiológicos podem contribuir para o aperfeiçoamento das políticas públicas no Brasil.

Palavras-Chave: Terapia Biológica; Doenças Reumáticas; Epidemiologia; Artrite reumatoide, Custos em saúde, Record linkage, Sistema Único de Saúde, SUS, Saúde Pública.

Health Resources and Direct Costs in patients with rheumatoid arthritis under biological therapy: Data from Brazilian National Public Health System (Sistema Único de Saúde – SUS)

Poliane Barbosa Sampaio¹, Bruna Costa da Mata², Ketty Lysie Libardi Lira², Mirhelen Mendes de Abreu^{3#}, Valéria Valim^{1,2#}

Poliane Barbosa Sampaio Buffon¹ 0000-0001-7681-296X polianebsampaio@hotmail.com

Mirhelen Mendes de Abreu³ mirhelen.abreu@gmail.com

Valéria Valim^{1,2} 0000-0002-0625-1308 val.valim@gmail.com

¹Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), Programa de Pós Graduação em Saúde Coletiva, Vitória-ES.

²Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes (HUCAM), Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH), Departamento de Clínica Médica, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), Vitória, ES, Brasil.

³Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

Both authors share senior position.

ABSTRACT

Background: The care of patients with rheumatoid arthritis (RA) has changed significantly with the incorporation of new therapies. Treatment with conventional synthetic disease-modifying drugs (csDMARD) and biological DMARD (bDMARD) for RA are provided by the Brazilian National Public Health System (SUS). Finding out the economic costs associated with RA is of great importance for defining public policies. The aim of this study was to evaluate the use of health resources and costs by SUS through mapping the trajectory of patients with RA using bDMARD from state of Espírito Santo. **Methods:** It was analyzed a RA cohort in order to estimate health resource use and costs by mapping the trajectory of all RA patients under bDMARD. A linkage was used to join public pharmacies database and national databases in the period 2009 to 2017. Costs were stratified by year through sensitivity analysis to understand different scenarios of expenses for procedure and medicines. **Results:** Of the 902 patients treated with RA using bDMARD, 783 were identified, after record linkage. After linkage with 3 SUS-databases (BPAB, SIH and APAC), it was possible to match 386 (42.8%) patients. Of these, 83.9% were women, aged 56 ± 12.2 years. During the period, 1,147 outpatient and inpatient procedures were performed, 77.41%

outpatients and 22.59% inpatients. It was observed that despite fewer inpatient procedures they represented 88.8% of the resources (BPAB-R\$96,556.08; SIH-R\$765,644.00). The average cost per patient per year with medicines (bDMARD + csDMARD), considering the maximum, average and minimum scenarios was R\$ 3,548,775.00, R\$ 2,753,441.00 and R\$ 2,090,033.00. The bDMCD costs represent 94.27% of drug costs and 91.4% of all costs. Conclusion: The linkage of SUS banks enabled the (re)construction of the trajectory of patients with RA on a large scale and the estimation of the use of resources and costs with the treatment of RA in Brazil. The total cost per patient/year with RA using bDMARD ranged from R\$2,952,233.22 to R\$4,410,975.22. Spending on biological therapy is progressive and represents 91.4% of all costs. These economic-epidemiological indicators found can contribute to improve public policies in Brazil.

Keywords: Biological Therapy; Rheumatic Diseases; Epidemiology; Rheumatoid arthritis, Health Costs, Record linkage, Sistema Único de Saúde, SUS, Brazilian Public Health.

INTRODUÇÃO

A Artrite Reumatoide (AR) é uma doença crônica, sistêmica e autoimune, que afeta as articulações, os tendões e os tecidos conjuntivos, musculares e fibrosos^{1,2}.

O cuidado do paciente com AR vem sendo transformado de forma significativa pela introdução de novas e mais efetivas opções terapêuticas. O arsenal de medicamentos disponíveis reduz a atividade da doença, previne a incapacidade funcional e a lesão articular irreversível, responsáveis pela morbidade associada à doença^{3,4}.

O tratamento com drogas modificadoras do curso da doença convencionais sintéticas (csDMARD) e DMARD biológicas (bDMARD) para AR são fornecidas pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e estão contemplados no Componente Básico e no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF)^{5,6}.

A AR acomete 1% da população mundial e desses, 32 a 50% podem se tornar incapacitados após dez anos da doença e 50 a 90%, em 30 anos. Os dados mostram que os custos tendem a aumentar à medida que a doença progride, tanto com as

complicações de manejo quanto os prejuízos da perda de produtividade e incapacidade do paciente de trabalhar^{7,8,9,10}.

Os medicamentos biológicos disponíveis são dispendiosos^{6,11}. No entanto, há de se reconhecer os seus reais custos à luz dos benefícios, a fim de que uma ponderação entre o ganho e o custo seja possível.

O estudo da utilização dos recursos de saúde envolve todo o funcionamento dos sistemas de saúde dentro do SUS e compreende a descrição da trajetória do paciente com os serviços de saúde, tais como hospitalizações, causas de internações, realização de exames, consultas, tratamento de feridas, entre outros^{12,13,14}.

Apurar os custos econômicos associados a AR é importante para a tomada de decisão, pois, por meio de técnicas específicas, permite-se documentar os recursos investidos na doença e fornecer aos gestores de saúde uma referência detalhada para a construção de indicadores que balizem a adoção de opções mais eficientes nas decisões estratégicas e gerenciais.

O objetivo do presente estudo foi analisar o uso de recursos em saúde e os custos sob a perspectiva ampliada do SUS, através do mapeamento da trajetória dos pacientes com artrite reumatoide em uso de terapias biológicas no estado do Espírito Santo, utilizando o método de *linkage* de bancos.

METODOLOGIA:

POPULAÇÃO DE ESTUDO

Trata-se de uma coorte retrospectiva de dados secundários em série histórica, a fim de estimar o uso de recursos em saúde e custos através do mapeamento da trajetória de todos os pacientes com AR atendidos entre 2009 e 2017, com terapias biológicas nas dez farmácias públicas, denominadas Farmácias Cidadãs, nos municípios de Venda Nova do Imigrante, São Mateus, Cachoeiro de Itapemirim, Nova Venécia, Colatina, Linhares, Vitória, Serra, Cariacica e Vila Velha, no estado do Espírito Santo (ES).

Para tanto, foram considerados os pacientes com AR conforme a 10ª revisão da Classificação Internacional de Doenças - CID-10 (M05.0, M05.8, M05.9, M06,

M06.0, M06.4, M06.8) e do código dos medicamentos na Autorização de Procedimento de Alta Complexidade (APAC).

A partir do código CID-10 e do código do medicamento na APAC, foi filtrado o quantitativo de medicamentos dispensados no âmbito do ES e analisadas as distribuições de medicamentos por sexo, data de nascimento, medicamentos dispensados e categoria da CID-10, para cada um dos anos selecionados da pesquisa.

Para complementar as informações contidas no sistema de dados das farmácias cidadãs do ES, foi realizado um *record linkage*¹⁴, ou seja, relacionamento de sistemas de dados do ES com outros sistemas de informação em saúde.

Esse método possibilita identificar um mesmo indivíduo em diversos registros de saúde servindo como evidência de sua confiabilidade, além de fornecer elementos para avaliar a qualidade das informações dos mesmos^{15,16}.

Foi adotado, então, a técnica do *record linkage* na utilização conjunta do banco de dados das farmácias cidadãs do ES com o Boletim de Produção Ambulatorial (BPAB), o Sistema de Informação Hospitalar (SIH) e o Autorização de Procedimento de Alta Complexidade (APAC). Esses bancos de dados compreendem diferentes informações longitudinais de pacientes com AR tratados no SUS.

Como os dados possuem mais de um campo identificador, fez-se necessário a aplicação do método probabilístico (*record linkage*), baseado em campos comuns presentes em ambos os registros de dados, com o intuito de identificar o registro pertencente a mesma pessoa. Os campos chaves para a *linkage* foram as terapias biológicas, também chamadas de bDMARD disponibilizados pelo SUS durante o período do estudo, são elas: etanercepte, infliximabe, adalimumabe, golimumabe, certolizumabe pegol, rituximabe, adatacepte e tocilizumabe, além da data de nascimento, o local de moradia, o local da dispensação do medicamento, as categorias do CID para AR e a data de dispensação da medicação.

Para o *record linkage* dos registros, não pareados deterministicamente por método probabilístico, foi utilizado o Pacote Estatístico R. O programa permite associar arquivos com base no relacionamento probabilístico de registros,

possibilitando verificar o quanto é provável que um par de registros se refira ao mesmo indivíduo.

O processo usado para a análise estatística da amostra foi estudado em detalhes, de forma descritiva, com parâmetros de idade e sexo dos pacientes. Foram analisados os custos relacionados aos procedimentos realizados (BPAI) e hospitalizações (AIH) dos pacientes com AR em uso de terapia biológica.

AValiação DE CUSTO

Os estudos sobre os custos de determinada doença tentam quantificar monetariamente alguns dos efeitos que ela exerce sobre as pessoas e sobre a sociedade no seu conjunto e têm sido amplamente utilizados durante os últimos anos.

O ponto de vista do estudo foi a perspectiva ampliada do SUS através do mapeamento da trajetória dos pacientes nesse sistema.

Para a análise do uso de recursos de saúde dos sistemas de dados secundários fornecidos pelo Ministério da Saúde, foi incluído nesse estudo os dados dos sistemas de informações do SUS. Os recursos diretos com intervenções foram separados em duas categorias, sendo elas: dados do sistema BPAB e do sistema SIH.

Para a categoria do registro do sistema BPAB foram mensurados o número de exames oftalmológicos, os exames de imagens não-articular, o número de consultas médicas, os exames de imagens articular, escopias, os procedimentos em reabilitação (terapia ocupacional, fisioterapia), anestesia, o número de consultas não médicas, os exames anátomo patológicos, o transporte do paciente, os exames laboratoriais, o suporte social para alimentação, as cirurgias e os tratamentos oftalmológicos desses pacientes.

Para a categoria do registro do SIH foram mensurados o número de internações clínicas, cirúrgicas, procedimentos em saúde mental e em reabilitação.

Os medicamentos de alto custo foram categorizados em Drogas Modificadoras do Curso da Doença Biológicas (DMCDB), que estavam disponíveis durante o período do estudo, que são: etanercepte, infliximabe, adalimumabe, golimumabe, certolizumabe pegol, rituximabe, adatacepte e tocilizumabe); e as Drogas Modificadoras do Curso da Doença Sintéticas Convencionais (csDMARD) que são:

metotrexato, leflunomida, naproxeno, azatioprina, hidroxicloroquina, sulfassalazina e ciclosporina, para cada ano.

Para a avaliação econômica, custos unitários dos medicamentos foram analisados a partir do Portal de Compras Governamentais e, para valoração de hospitalizações e procedimentos, foram analisados os dados do DataSUS.

Os preços dos medicamentos foram retirados da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), órgão responsável pela regulação econômica do mercado de medicamentos no Brasil e por monitorar e fiscalizar os preços de medicamentos no mercado e a aplicação do desconto mínimo obrigatório para compras públicas.

A CMED disponibiliza um documento de livre acesso, que contém uma lista de preços, com o valor máximo dos medicamentos, que entidades da administração pública podem pagar. O Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) é o valor máximo para compra dos medicamentos, inseridos na lista de produtos sujeitos ao Coeficiente de Adequação de Preço (CAP), ou ainda, de qualquer medicamento adquirido por força de decisão judicial e o Preço Fábrica (PF) é o valor máximo para a compra de qualquer medicamento por entidades da Administração Pública, quando não aplicável ao CAP.

Na sequência, foi descrita a análise do custo direto, tendo por base o valor unitário de cada item de recurso, pelo número de vezes que tal recurso foi consumido no período do estudo.

Por fim, foi realizada uma análise de sensibilidade sobre os preços PMVG e o PF de cada medicamento utilizado para AR, fornecido pelo SUS, por intermédio da mudança de variáveis chave dentro do modelo, a fim de compreender diferentes cenários de gastos e de valores de negociação.

Para o cálculo do gasto anual, a partir das informações dos valores do PMVG e o PF, foram construídos três cenários para cada ano, em que o “Cenário Mínimo” foi considerado o de menor valor encontrado; o “Cenário Máximo” foi o valor máximo encontrado e o “Cenário Médio” foi a média do valor encontrado para o Cenário Mínimo e o Cenário Máximo.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Uma análise descritiva detalhada da amostra foi executada, utilizando medidas de tendência central e dispersão. Nesta etapa, construiu-se a caracterização clínica e demográfica dos pacientes, o perfil de comorbidades associadas, o perfil de medicações ao longo do período do estudo e a descrição do uso de recursos para o cuidado da doença.

Os dados foram organizados no programa *Microsoft Office Excel 2007* do *Windows* e posteriormente trabalhados no programa do Pacote Estatístico para Ciências Sociais (SPSS), versão 18.0.

PROCEDIMENTOS ÉTICOS

Este estudo teve anuência da Gerência Estadual de Assistência Farmacêutica (GEAF) da Farmácia Cidadã. Foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa pelo Centro de Ciências da Saúde da UFES (Universidade Federal do Espírito Santo), sob o número 80720117.0.0000.5060/2018 e no Comitê de Ética da Universidade Federal do Rio de Janeiro, sob o número 25000.029229/2016, que aprovou uma emenda para autorização e aprovação dos dados do DATASUS.

RESULTADOS

A coorte do estado do Espírito Santo incluiu 902 pacientes com AR em uso de Terapia Biológica. Com a técnica do *record linkage* e com registro na APAC foi possível identificar 783 pacientes atendidos entre 2009 e 2017.

Após a integração dos três bancos de dados, BPAB, SIH e APAC, foi possível parrear 386 pacientes entre os sistemas de informação em saúde. Ou seja, o total de pacientes gerou 42,8% de números de pares.

A Tabela 1 apresenta o perfil de idade e gênero dos pacientes com AR, em uso de terapia biológica, atendidos no SUS. Pode ser observado que a idade média foi de $56 \pm 12,2$ anos e há a predominância de pacientes do sexo feminino, o que correspondeu a 83,9%.

Os resultados do número de pacientes submetidos aos diferentes grupos de procedimentos, no período do estudo, foram separados entre os sistemas de informação. No Boletim de Produção Ambulatorial (BPAB), os exames de imagem não articular foram o principal procedimento realizado pelos pacientes (54,7%), seguido dos exames anatomopatológico (43%) e os exames de imagem articular (25,9%).

E, no Sistema de Informação Hospitalar (SIH), relacionados com a internação hospitalar, diagnóstico, cirurgia e tratamento de pacientes com AR, foi possível observar que a maior parte foi a realização de procedimentos cirúrgicos (37,8%) e clínicos (28,8%), respectivamente.

Tabela 1. Distribuição do perfil demográfico, características clínicas e recursos utilizados pela amostra avaliada no período do estudo*

Variável	N=386
Idade (mean - SD)	53,90 (12,25)
Feminino (%)	324 (83,9)
BPAB	
Anatomopatológico (%)	166 (43)
Anestesia (%)	17 (4,4)
Cirurgia (%)	15 (3,9)
Consulta médico (%)	21 (5,4)
Consulta não médica (%)	35 (9,1)
Escopias (%)	85 (22)
Exame laboratorial (%)	68 (17,6)
Exame oftalmológico (%)	81 (20)
Imagem articular (%)	100 (25,9)
Imagem não articular (%)	211 (54,7)
Reabilitação (%)	46 (11,9)
Suporte social alimentação (%)	2 (0,5)
Transporte (%)	32 (8,3)
Tratamento oftalmológico (%)	9 (2,3)
AIH	
Internações cirúrgicas (%)	146 (37,8)
Internações Clínicas (%)	111 (28,8)
Leito dia / saúde mental (%)	1 (0,3)
Reabilitação (%)	1 (0,3)

*Período do estudo: janeiro de 2009 à dezembro de 2017. Abrangência regional: Estado do Espírito Santo.

*Nota: Boletim de Produção Ambulatorial (BPAB), Sistema de Informação Hospitalar (SIH).

Os gastos relacionados aos procedimentos no período do estudo, encontram-se na Tabela 2. No banco de dados BPAB, os exames de imagem não articular apresentaram maior gasto médio, de R\$ 44.087,63; seguido pelos de imagem articular, R\$ 15.221,73; escopias, R\$ 7.311,60; anatomopatológicos, com R\$ 6.871,99 e os exames laboratoriais, R\$ 6.424,67, respectivamente para o período do estudo.

Os gastos relacionados ao suporte social, como alimentação e o transporte, foram pequenos e possivelmente subestimados e pode não ter sido totalmente preciso. São necessários estudos, validados no Brasil, para medir os custos exatos desses aspectos.

Na avaliação dos gastos associados com a internação hospitalar, o que apresentou maior gasto médio por paciente, foram os procedimentos cirúrgicos, (146 pacientes), representando um gasto médio de R\$ 495.819,90, seguido pelos procedimentos clínicos (111 pacientes), representando gastos médios de R\$ 252.615,93.

Tabela 2. Descrição do custo direto relacionado aos recursos utilizados no período do estudo*, conforme sistema de dados avaliados.

CATEGORIA PROCEDIMENTOS	CUSTO TOTAL
BPAB	
Anatomopatológico	R\$ 6.871,99
Anestesia	R\$ 395,56
Cirurgia	R\$ 624,24
Consulta médico	R\$ 367,16
Consulta não médica	R\$ 1.162,16
Escopias	R\$ 7.311,60
Exame laboratorial	R\$ 6.424,67
Exame oftalmológico	R\$ 5.889,27
Imagem articular	R\$ 15.221,73
Imagem não articular	R\$ 44.087,63
Reabilitação	R\$ 5.589,77
Suporte social alimentação	R\$ 42,00
Transporte	R\$ 1.623,60

Tratamento oftalmológico	R\$ 944,70
AIH	
CATEGORIA PROCEDIMENTOS	CUSTO TOTAL
Internações cirúrgicas	R\$ 495.819,90
Internações clínicas	R\$ 252.615,93
Internações em saúde mental	R\$ 15.274,04
Reabilitação	R\$ 1.934,27

*Período do estudo: janeiro de 2009 à dezembro de 2017. Abrangência regional: Estado do Espírito Santo.

*Nota: Boletim de Produção Ambulatorial (BPAB), Sistema de Informação Hospitalar (SIH).

O custo de tratamento foi determinado em relação aos resultados dos cenários máximo, médio e mínimo. O custo dos cenários está apresentado na tabela abaixo (Tabela 3).

Tabela 3. Descrição do custo total dos medicamentos modificadores do curso da doença biológicos e sintéticos convencionais, dispensados para o tratamento da artrite reumatoide, considerando cenários de custo máximo*, médio* e mínimo*, por ano, no período do estudo.

	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	
CENÁRIO MÁXIMO										
ABATACEPTE 250 MG (mean SDI)	-	-	-	-	1426.17 (7694.13)	27094.39 (10293.54)	19051.50 (14833.83)	20303.97 (11068.40)	14876.02 (11098.56)	-
ADALIMUMABE 40 MG (mean SDI)	-	52453.79 (NA)	44597.97 (3817.70)	77075.44 (56915.60)	123431.62 (100385.71)	141399.18 (99004.59)	102066.54 (74045.09)	103975.05 (64131.69)	128130.13 (82749.96)	-
AZATIOPRINA 50 MG (mean SDI)	-	-	-	-	-	-	6512.28 (NA)	-	1688.37 (NA)	-
CERTOLIZUMABE PEGOL200 MG (mean SDI)	-	-	-	-	-	21476.44 (NA)	-	41215.24 (35656.64)	-	-
CICLOSPORINA 100 MG (mean SDI)	-	5796.23 (NA)	-	-	-	33884.23 (NA)	-	-	-	-
ETANERCEPTE 25 MG (mean SDI)	-	-	14751.37 (NA)	61192.05 (27728.94)	48341.64 (25924.55)	73463.57 (47154.57)	13910.17 (10153.96)	14511.96 (8881.69)	-	-
ETANERCEPTE 50 MG (mean SDI)	-	-	65734.99 (NA)	3870.20 (NA)	-	48554.81 (39494.69)	78544.41 (52370.30)	12275.48 (49053.25)	96807.34 (67506.60)	-
GOLIMUMABE 50 MG (mean SDI)	-	-	-	-	-	20018.91 (7217.43)	21789.60 (14279.23)	53664.78 (37207.15)	59428.88 (31310.72)	-
HIDROXICLOROQUINA 400 MG (mean SDI)	-	-	2230.70 (2072.19)	1080.23 (382.64)	1657.97 (1776.87)	1158.63 (823.29)	1387.79 (1094.96)	1465.45 (1078.32)	2328.46 (2436.02)	-
INFUMABE 10 MG (mean SDI)	19238.05 (NA)	21520.54 (9205.75)	20863.48 (15940.10)	31007.65 (8516.09)	46247.66 (42955.28)	36383.43 (24273.98)	38361.28 (23150.23)	38740.31 (18738.23)	51891.55 (30306.09)	-
LEFLUNOMIDA 20 MG (mean SDI)	4146.93 (1750.01)	3088.84 (2990.16)	3116.64 (1703.57)	5439.51 (3811.88)	5078.62 (3116.23)	5186.74 (3060.81)	5892.70 (4034.34)	5479.41 (3908.13)	7333.85 (4044.31)	-
METOTREXATO 2,5 MG (mean SDI)	-	-	-	1140.77 (247.20)	2253.62 (2069.82)	2980.87 (2424.88)	2840.04 (2031.85)	578.30 (840.03)	375.10 (1543.62)	-
METOTREXATO 25 MG (mean SDI)	-	-	-	2064.05 (NA)	3084.58 (NA)	1879.16 (1865.49)	3392.39 (1078.68)	2997.80 (2071.89)	379.10 (2752.33)	-
SULFASALAZINA 500 MG (mean SDI)	301.36 (NA)	-	2649.15 (2405.58)	784.75 (267.15)	1914.63 (2176.96)	752.43 (39.62)	-	889.52 (1130.63)	854.55 (NA)	-
TOCILIZUMABE 20 MG (mean SDI)	-	-	-	-	4883.92 (NA)	12300.43 (NA)	14640.92 (11817.90)	11317.26 (7959.23)	17740.09 (13952.81)	-
CENÁRIO MÉDIO										
ABATACEPTE 250 MG (mean SDI)	-	-	-	-	11642.63 (6313.40)	22450.62 (8545.02)	17090.65 (13307.23)	18776.12 (10305.94)	14517.82 (10846.79)	-
ADALIMUMABE 40 MG (mean SDI)	-	38106.03 (NA)	25600.05 (2165.75)	66608.10 (48904.40)	106511.35 (66396.80)	121928.34 (85296.75)	94163.01 (63804.85)	84858.18 (52309.79)	110454.54 (71293.92)	-
AZATIOPRINA 50 MG (mean SDI)	-	-	-	-	-	-	3425.66 (NA)	-	1011.77 (NA)	-
CERTOLIZUMABE PEGOL200 MG (mean SDI)	-	-	-	-	-	-	11162.84 (NA)	-	23724.64 (20599.34)	-
CICLOSPORINA 100 MG (mean SDI)	-	2721.43 (NA)	-	-	-	-	32807.58 (NA)	-	-	-
ETANERCEPTE 25 MG (mean SDI)	-	-	4358.88 (NA)	2520.60 (NA)	-	23274.60 (22656.88)	12209.63 (12168.49)	6707.20 (6280.39)	-	-
ETANERCEPTE 50 MG (mean SDI)	-	-	18748.48 (NA)	39366.82 (17767.21)	29047.51 (15419.57)	40384.19 (27928.10)	47417.51 (22103.88)	71423.81 (28471.84)	58837.98 (48874.42)	-
GOLIMUMABE 50 MG (mean SDI)	-	-	-	-	-	15676.13 (5686.62)	16795.45 (10993.77)	46288.86 (32058.72)	50392.29 (30920.23)	-
HIDROXICLOROQUINA 400 MG (mean SDI)	-	-	1893.42 (2040.90)	831.13 (292.01)	1384.31 (1767.42)	842.56 (585.54)	1002.28 (151.70)	1034.84 (701.75)	1794.76 (2216.67)	-
INFUMABE 10 MG (mean SDI)	13929.25 (NA)	15857.82 (8938.80)	12171.06 (8564.33)	26797.37 (7393.46)	39907.11 (37088.54)	30005.04 (19915.08)	29995.13 (17897.79)	33428.09 (16139.95)	36838.48 (23176.54)	-
LEFLUNOMIDA 20 MG (mean SDI)	3267.20 (1417.81)	2533.93 (2547.45)	1950.48 (1051.51)	4837.64 (3473.12)	3671.41 (2314.77)	3438.36 (2015.42)	3936.16 (2887.96)	3751.64 (2663.91)	5177.12 (2817.37)	-
METOTREXATO 2,5 MG (mean SDI)	-	-	-	706.25 (389.94)	749.89 (908.04)	951.17 (1362.13)	853.12 (1161.40)	536.58 (883.27)	690.01 (1544.76)	-
METOTREXATO 25 MG (mean SDI)	-	-	-	870.90 (NA)	1254.86 (NA)	607.54 (662.33)	1390.66 (440.92)	1075.26 (720.71)	2462.33 (2950.54)	-
SULFASALAZINA 500 MG (mean SDI)	226.64 (NA)	406.82 (NA)	2085.24 (2098.88)	698.55 (256.59)	1468.27 (1944.00)	502.62 (128.15)	-	579.51 (643.23)	407.44 (NA)	-
TOCILIZUMABE 20 MG (mean SDI)	-	-	-	-	2399.67 (NA)	8004.45 (NA)	6505.57 (5125.00)	7209.09 (4913.05)	12315.25 (8851.52)	-
CENÁRIO MÍNIMO										
ABATACEPTE 250 MG (mean SDI)	-	-	-	-	9095.32 (4962.49)	17671.37 (6745.49)	15129.81 (11780.62)	17248.27 (9544.92)	14159.62 (10959.29)	-
ADALIMUMABE 40 MG (mean SDI)	-	45270.91 (NA)	33693.45 (2869.50)	-	-	-	79059.47 (53564.62)	75299.69 (46398.94)	92778.94 (69838.21)	-
AZATIOPRINA 50 MG (mean SDI)	-	-	-	-	-	-	1392.96 (NA)	-	442.62 (NA)	-
CERTOLIZUMABE PEGOL200 MG (mean SDI)	-	-	-	-	56140.77 (40384.42)	89591.09 (72408.65)	102457.51 (71589.48)	-	-	-
CICLOSPORINA 100 MG (mean SDI)	-	4176.42 (NA)	-	-	-	-	4206.17 (NA)	-	10023.70 (8644.00)	-
CICLOSPORINA 100 MG (mean SDI)	-	-	-	-	-	-	11840.39 (NA)	-	-	-
ETANERCEPTE 25 MG (mean SDI)	-	-	8547.83 (NA)	1434.83 (NA)	-	11576.17 (11240.59)	5972.99 (5556.84)	4234.26 (2532.95)	-	-
ETANERCEPTE 50 MG (mean SDI)	-	-	35372.00 (NA)	21966.93 (9625.44)	14054.65 (7259.70)	2063.19 (13085.80)	23451.05 (14019.80)	34955.76 (13842.57)	28389.08 (19559.41)	-
GOLIMUMABE 50 MG (mean SDI)	-	-	-	-	-	11883.12 (4348.62)	12822.02 (8979.84)	38912.94 (26910.98)	42355.71 (19710.07)	-
HIDROXICLOROQUINA 400 MG (mean SDI)	-	-	2022.16 (2055.50)	654.75 (268.83)	1190.60 (179.49)	638.76 (401.76)	731.64 (623.11)	737.89 (499.29)	1458.19 (2110.34)	-
INFUMABE 10 MG (mean SDI)	16583.65 (NA)	18689.18 (8070.38)	16117.16 (11913.14)	22587.08 (6273.12)	35546.55 (12122.35)	20794.74 (13620.02)	22620.68 (13719.26)	2815.87 (13542.71)	24842.61 (14274.42)	-
LEFLUNOMIDA 20 MG (mean SDI)	3707.07 (1572.57)	2811.39 (2764.08)	2476.04 (1336.43)	4235.78 (3141.61)	2235.32 (1596.00)	2158.67 (1338.21)	2539.50 (2177.38)	2290.76 (1655.87)	3557.86 (1906.05)	-
METOTREXATO 2,5 MG (mean SDI)	-	-	-	604.61 (428.43)	398.04 (659.55)	483.48 (1225.14)	404.97 (1095.36)	496.79 (827.72)	643.12 (1546.42)	-
METOTREXATO 25 MG (mean SDI)	-	-	-	301.19 (NA)	499.93 (NA)	118.70 (117.38)	533.20 (279.28)	267.77 (173.35)	1864.68 (1152.71)	-
SULFASALAZINA 500 MG (mean SDI)	259.91 (NA)	506.63 (NA)	2310.45 (2221.36)	612.35 (246.49)	1167.28 (1809.05)	334.12 (187.72)	-	375.26 (352.47)	142.20 (NA)	-
TOCILIZUMABE 20 MG (mean SDI)	-	-	-	-	1222.01 (NA)	5999.90 (NA)	1917.26 (1370.34)	3791.00 (2443.48)	7105.88 (4791.37)	-

Nota. Os cenários foram compostos pelo valor ou do Preço de Fábrica (PF) ou do Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG), conforme disponível. Denominaram-se “*Cenário Máximo*” aqueles compostos pelos valores máximos de cada indicador e de “*Cenário Mínimo*”, valores mínimos

correspondentes. “Cenário Médio” foi composto pela média de todos os valores observados em cada medicamento, por ano.

Considerando a mesma análise para o banco de dados, a Tabela 4 mostra o custo total, por paciente.

O custo médio, por paciente, em todo o período do estudo, com medicamentos (csDMARD + bDMARD), considerando os cenários máximo, médio e mínimo foi de R\$ 3.548.775,00, R\$ 2,753.441,00 e R\$ 2.090.033,00 (Tabelas 4 e 5).

A soma de todos os custos médios de todos procedimentos foi de R\$ 862.200,22 no período do estudo para 386 pacientes.

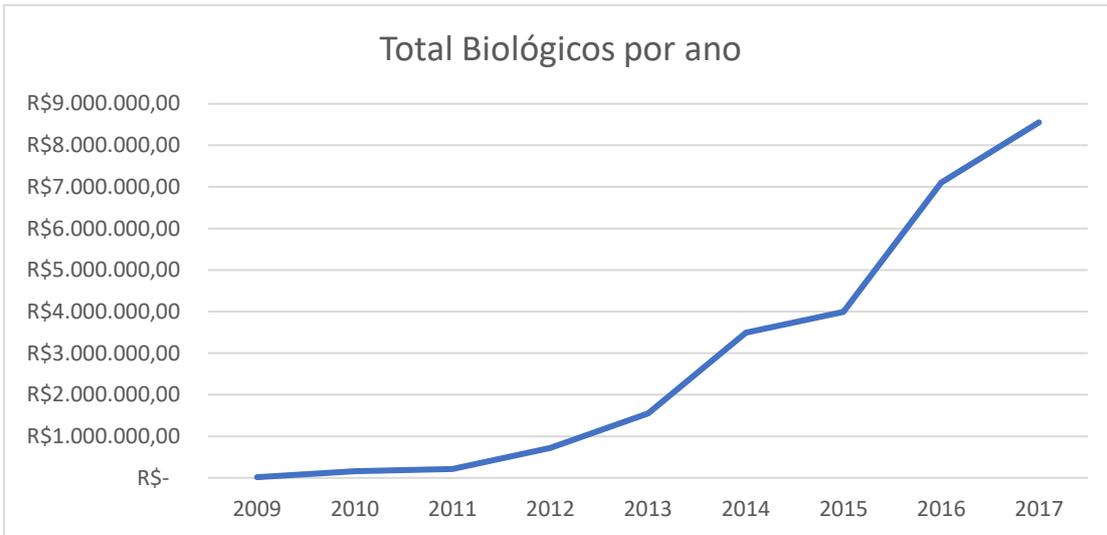
O custo total, no período do estudo, para os 386 pacientes com AR em uso de terapia biológica, variou de R\$ 2.952.233,22 a R\$ 4.410.975,22, conforme variação do preço dos medicamentos. Considerando valor estimado de cenário médio para medicamentos, isso significa que os custos com terapia biológica representam 94,27% dos custos com medicamentos e 91,4% de todos os custos.

Tabela 4. Custo médio total da artrite reumatoide conforme os cenários de valor mínimo, médio e máximo dos medicamentos. Período do estudo 2009 a 2017.

Procedimentos	Cenário Máximo	Cenário Médio	Cenário Mínimo
Exame oftalmológico	-	R\$ 5.889,27	-
Imagem não articular	-	R\$ 44.087,63	-
Consulta medico	-	R\$ 367,16	-
Imagem articular	-	R\$ 15.221,73	-
Escopias	-	R\$ 7.311,60	-
Reabilitação	-	R\$ 5.589,77	-
Anestesia	-	R\$ 395,56	-
Consulta não médica	-	R\$ 1.162,16	-
Anatomopatológico	-	R\$ 6.871,99	-
Transporte	-	R\$ 1.623,60	-
Exame laboratorial	-	R\$ 6.424,67	-
Suporte social Alimentação	-	R\$ 42,00	-
Cirurgia	-	R\$ 624,24	-
Tratamento oftalmológico	-	R\$ 944,70	-
Custo total em procedimentos	-	R\$ 862.200,22	-

DMCDB	32.915.936,61	25.795.858,33	19.903.759,81
DMCDcs	2.289.463,73	1.566.172,96	1.065.030,23
Custo total em medicamentos	R\$ 3.548.775,00	R\$ 2.753.441,00	R\$ 2.090.033,00
Custo total por paciente ano	R\$ 4.410.975,22	R\$ 3.615.641,22	R\$ 2.952.233,22

Gráfico 1. Total gasto com bDMARD por cada ano da pesquisa. Observa-se um aumento progressivo do gasto ao longo do tempo.



O custo total com medicamentos csDMARD e bDMARD, no período do estudo, está descrito na Tabela 5. Observa-se um gasto 25 vezes maior com bDMARD.

Tabela 5. Custo total com medicamentos modificadores do curso da doença (bDMARD), de 2009 a 2017, para tratamento de 386 pacientes com artrite reumatoide, em uso de terapia biológica.

Medicamentos	Custo total
bDMARD	
ABATACEPTE 250 MG	R\$ 515.030,99
ADALIMUMABE 40 MG	R\$ 14.297.572,06
CERTOLIZUMABE PEGOL 200 MG	R\$ 82.336,75
ETANERCEPTE 25 MG	R\$ 161.957,12
ETANERCEPTE 50 MG	R\$ 4.030.434,52
GOLIMUMABE 50 MG	R\$ 1.867.157,02
INFLIXIMABE 10 MG	R\$ 4.598.813,81
TOCILIZUMABE 20 MG	R\$ 242.556,06
Total Geral	R\$ 25.795.858,33

csDMARD	
AZATIOPRINA 50 MG	R\$ 4.437,43
CICLOSPORINA 100 MG	R\$ 16.983,99
HIDROXICLOROQUINA 400 MG	R\$ 102.179,60
LEFLUNOMIDA 20 MG	R\$ 1.303.529,61
METOTREXATO 2,5 MG	R\$ 86.848,45
METOTREXATO 25 MG	R\$ 33.638,74
SULFASSALAZINA 500 MG	R\$ 18.555,14
Total Geral	R\$ 1.566.172,96

DISCUSSÃO

A partir do itinerário do paciente com AR, em uso de terapia biológica, foi possível estimar que o SUS investe de R\$ 328.025,91 a R\$ 490.108,35, por ano, para realização de procedimentos diagnósticos e terapêuticos, incluindo os medicamentos. Os gastos com bDMARD representam 94,27% dos custos com medicamentos e 91,4% de todos os custos.

Neste estudo foram identificados um total de 1147 procedimentos ambulatoriais e hospitalares, no período entre 2009 a 2017, sendo que desses, 77,41% corresponderam aos procedimentos no BPAB e 22,59% ao SIH. Ao avaliar os gastos médios com esses procedimentos (BPAB- R\$96.556,08; SIH-R\$765.644,00), observa-se que, apesar da SHI apresentar um número significativamente menor de procedimentos realizados, o custo com internação representa 88,80% dos recursos utilizados pelos pacientes para realização de procedimentos.

Há um constante crescimento da utilização de dados dos sistemas de informação nacional, ampliando as possibilidades de análises de suas informações^{12,13,14}. Entretanto, a multiplicidade de dados implica em fragmentação da informação.

O Departamento de Informática do SUS (DATASUS) é um órgão subordinado ao Ministério da Saúde, responsável pela implantação, regulação e avaliação das ações de informatização do SUS. O DATASUS possui vários sistemas para produzir informações necessárias à gestão do SUS, dentre eles, o Boletim de Produção Ambulatorial (BPAB) e o Sistema de Informação Hospitalar (SIH)¹². Porém, os

sistemas não são padronizados e nem integrados, o que impossibilita realizar um seguimento por paciente.

É possível integrar os bancos de dados desses sistemas de informação através do encadeamento de arquivos, a *linkage*, de forma que seja possível um registro único para cada paciente. Essa *linkage* dos diversos sistemas nacionais de informação, no setor saúde, vem sendo realizada em estudos, ampliando a reutilização de banco de dados secundários para finalidade diferentes daquelas para as quais o banco foi criado^{14,15}. Porém, a qualidade dessas informações é uma limitação em estudos de avaliação e o percentual de perdas depende diretamente do dado nos arquivos utilizados. Entretanto, o pareamento “*matched*” de quase 50% do resultado desta pesquisa mostra a consistência interna e coerência com os estudos atuais sobre a AR e o uso de terapias biológicas.

O perfil epidemiológico dos pacientes da amostra analisada é semelhante ao observado em estudos brasileiros. Verifica-se que, a doença pode ocorrer em qualquer faixa etária, porém, tende a ser mais grave com o aumento da idade, mais comumente entre os 40 anos de idade, os mais produtivos da vida adulta. A prevalência aponta uma maior ocorrência no sexo feminino^{17,18,19,20}.

No Brasil, alguns grupos demandaram mais recursos para o tratamento da AR no período de 2010 a 2014, com as mulheres representando 82,06% dos gastos, correspondendo a 29,23% dos gastos do Ministério da Saúde. No estudo, observa-se ainda que, a região Sudeste obteve destaque com 60,56% dos gastos totais, mostrando diferenças regionais importantes, uma vez que uma única região recebeu mais do que a metade de recursos totais destinados ao tratamento da AR no país²¹. Esse dado também reflete a densidade demográfica e a concentração de pacientes e de recursos em saúde na região sudeste do país.

No que diz respeito aos procedimentos realizados pelos pacientes com AR, nenhum teste isoladamente é capaz de confirmar, porém são necessários para ajudar a estabelecer e confirmar o diagnóstico, na determinação de prognóstico e no acompanhamento da doença.

Dentre os procedimentos realizados, os exames de imagem não articular foram os procedimentos mais utilizados pelos pacientes e, conseqüentemente, os mais dispendiosos verificados no estudo, sendo eles: tomografia do crânio/tórax,

mamografia, ressonância magnética, flebografia, ultrassonografia (tireoide, próstata, aparelho urinário, abdômen, mama, transvaginal, pélvica), radiografia de tórax, ecocardiografia, cintilografia do miocárdio, arteriografia pélvica e flebografia de membro.

Em suma, considerando a base de dados de procedimentos, os exames de imagem não articular foram os mais utilizados pelos pacientes, fato que pode ser explicado pela faixa etária dos pacientes ser entre 30-50 anos e, concomitantemente, apresentar maiores comorbidades e maior uso dos serviços de saúde da população como um todo. Outro fator está relacionado com a maior prevalência em mulheres com faixa etária de 30 a 50 anos, por serem prioridades do Programa Nacional, que recomenda a realização de exames preventivos (mamografia da mama, tomografia da mama e ultrassonografia vaginal)^{22,23,24}.

Um estudo realizado na base de dados do suplemento Saúde da Pesquisa Nacional de Amostra Domiciliar (PNAD), do IBGE, com entrevistas realizadas com 107.147 mulheres, mostrou que a realização de consulta médica anualmente é um importante fator preditivo na associação à realização de mamografia²⁵. No sul do Brasil, uma pesquisa de análise de preditores de risco cardíaco, mostrou a associação entre o sexo feminino e o maior custo nos procedimentos ambulatoriais, pelo ponto de vista do sistema público de saúde do Brasil²⁶.

Em relação aos exames anátomo patológico utilizados pelos pacientes com AR, a maioria foram relacionados às mulheres, como os citopatológicos cervico-vaginal e as biopsias de colo uterino e de mama.

As neoplasias constituem, atualmente, na segunda causa de morte em mulheres brasileiras, ocupando o câncer de mama a primeira colocação, com o câncer de pulmão, cólon e reto e colo uterino nas posições seguintes. O perfil é semelhante ao dos países desenvolvidos, com a exceção do câncer de colo uterino, que mantém números mais elevados no Brasil, próximos daqueles dos países mais pobres^{27,28,29}.

Esse fato também pode estar associado ao elevado número de procedimentos cirúrgicos e prováveis comorbidades de câncer em mulheres nessa faixa etária. O câncer também é mais frequente em mulheres com AR comparado à população geral^{28,29}.

A maioria dos pacientes com AR apresentam acometimento poliarticular, portanto, os exames de imagem articular podem avaliar as características principais da doença: danos estruturais e inflamação. A radiografia, ressonância, tomografia e ultrassonografia avaliam os danos estruturais, enquanto as alterações inflamatórias podem ser avaliadas principalmente por ultrassonografia e ressonância. No contexto de um paciente estável e com a doença controlada, não é necessário repetir exames, isso pode explicar o fato de os exames de imagem articular não aparecerem nesse estudo com maior número de realização.

O *American College of Rheumatology* (1996)³⁰, relata que o exame radiográfico articular, em geral realizado em um primeiro momento, é particularmente valioso para avaliar áreas deformadas e doloridas e são considerado um exame relativamente barato e de disponibilidade praticamente universal³¹.

Pozza (2005) apresenta em um estudo de caso, que a imagem por ressonância magnética se mostra como uma ferramenta útil capaz de analisar os tecidos de forma anatômica e funcional³². Estudos mostram que essa técnica de imagem pode visualizar, de forma melhor, um edema da medula óssea, também conhecido como osteíte, um dos mais fortes preditores de futura lesão articular na AR^{33,34,35,36}. Em consonância com a literatura, a ressonância magnética tem demonstrado sensibilidade superior em comparação com a radiografia convencional para a identificação de erosões na AR^{37,38,39}.

Mota e Cols¹⁸(2018) destacam que entre os métodos de imagem articular, a ressonância magnética é o mais sensível para detectar as alterações próprias da AR. Porém, tem como desvantagem, o alto custo e o acesso ainda limitado à tecnologia³¹.

As ultrassonografias são utilizadas rotineiramente na reumatologia para identificar inflamação nas articulações ou lesão de estruturas periarticulares. É uma alternativa mais barata e não envolve exposição à radiação, quando comparada a tomografia computadorizada e a ressonância magnética^{31,40}. No entanto, ainda é uma técnica pouco difundida no Brasil e que poderia reduzir os custos com exames complementares de imagem⁴¹.

Em 2010, o Colégio Americano de Reumatologia (ACR) em conjunto com a Liga Europeia contra o Reumatismo (EULAR) publicaram os novos critérios de

diagnósticos para AR, que são direcionados para o diagnóstico precoce da doença em pacientes que se apresentam com sintomatologia de curta duração⁴².

Atualmente, o conceito de AR inicial ou precoce é o da existência de uma “janela de oportunidade terapêutica”, período de tempo durante o qual a instituição de terapêutica adequada determina melhoria clínica, a longo prazo, firmando a noção de que o diagnóstico e tratamento precoces podem modificar o prognóstico^{43,44}.

Com base em publicações que demonstram a eficácia do tratamento precoce, os reumatologistas estão neste momento sensibilizados para o início do tratamento com csDMARD, o mais precocemente possível.

O tratamento multidisciplinar da AR é indispensável para o paciente, sendo composto por terapêutica não medicamentosa e medicamentosa. A terapia não medicamentosa é baseada em medidas educacionais e implementação de atividades motoras recomendadas por um profissional especializado (fisioterapeuta e terapeuta ocupacional). Contemplam inclusive, informações sobre os aspectos fisiopatológicos da doença e a importância do tratamento disponibilizado na melhora do quadro clínico¹⁸.

No período de 2000 a 2007, os gastos do Ministério da Saúde com medicamentos do programa de alto custo cresceram aproximadamente 106%, sendo que a AR ocupou a quarta posição de doença com maior impacto orçamentário, consumindo em 2007, 10,4% dos recursos⁴⁵. Nesse mesmo período, foram gastos 3,74 milhões de unidades farmacêuticas para o tratamento da AR e gerou um custo de 1,03 bilhões de reais no orçamento, provocando um impacto médio de 5,76% nos recursos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica²¹.

Um estudo realizado no Sul do Brasil, evidencia a diferença entre o custo médio anual com medicamentos csDMARD (R\$ 4.424,06) e de pacientes que fizeram uso de terapia biológica na AR (R\$ 42.381,76)⁴⁶. Já esse estudo mostrou que, o gasto com bDMARD foi 25 vezes maior que csDMARD, no período de 2009 a 2012 e que isso representa 94,27% dos gastos com medicamentos bDMARD. Esse dado é compatível com estudo espanhol publicado em 2018, que mostrou que o maior custo é o direto com os medicamentos biológicos. De 1.095 pacientes com AR, a média dos custos médicos diretos por paciente foi de € 24.291 ± € 45.382. Excluindo medicamentos biológicos, o custo médio por paciente foi de € 3.742 ± € 3.711. Após o ajuste, os

fatores associados aos custos médicos para todos os pacientes com AR foram medicamentos biológicos ($p= 0,02$) e atividade da doença ($p=0,004$)⁴⁷.

Nos anos de 2008 e 2009, os gastos para tratamento da AR na região Sudeste representaram 66,80%, na região Sul 11% e na região Norte 1,7%. Quando se analisa o período de 2010 a 2014, o percentual de gastos referente à região Sudeste representa uma média de 60,57%, a região Sul 14,59% e a região Norte 3,18%²¹. Esse estudo mostrou que, os gastos com bDMARD representaram 91,2% de todos os custos e que o crescimento ao longo dos últimos 8 anos foi de 5170%. Em recente estudo publicado por nosso grupo, evidenciamos que o aumento no consumo e gastos com bDMARD na AR é exponencial¹⁹. Em 2016, o custo com AR no ES foi de R\$ 5.157.197, o que representa 8% do gasto com medicamentos de alto custo, 0,0021% do orçamento da saúde e 0,0047% do PIB do ES. A estimativa de gastos para 2020 foi R\$ 9.074.625, o que significa 43% de incremento em relação a todo o gasto no período de 2009 a 2016¹⁹.

Também foi o grande o número de procedimentos e o impacto sobre os custos devido à necessidade de internação, realização de exames de imagem mais complexos e de outros procedimentos. Considerando que a amostra estudada foi de pacientes já em uso de bDMARD, isso pode estar relacionado à uma amostra de pacientes com doença mais avançada, mais grave e em atividade. O que se associa com mais complicações, incapacidades, comorbidades e infecções^{20,43,46,48}.

Assumindo a premissa que, esses valores não devem reduzir nos próximos anos, com os avanços tecnológicos e consequentes descobertas na área, o futuro é bastante preocupante, no que diz respeito aos gastos com essas terapias⁴⁹. Em um país com renda média de R\$ 1.185,00 (um mil, cento e oitenta e cinco reais) e com salário mínimo de R\$ 1.110,00 (um mil, cento e dez reais), esses constantes aumentos sobre o custo do tratamento afetam sobremaneira a maioria da população.

Os indicadores econômico-epidemiológicos mostrados neste estudo, apontam a necessidade de rever a política pública para o tratamento da AR, com mais investimento em diagnóstico precoce, acompanhamento baseado em alvo, tratamento multidisciplinar, visando alcançar melhor resposta com csDMARD e a prevenção de complicações.

Os gastos relacionados à reabilitação e ao suporte social foram pequenos. Embora possivelmente subestimados, também refletem o baixo investimento e acesso, o que se confirma na perspectiva do paciente, conforme estudo anterior dos mesmos autores. São necessários estudos validados no Brasil para medir os custos exatos desses aspectos.

Os resultados deste estudo indicam a viabilidade de unificar os dados a partir da APAC. Destaca-se a impossibilidade de utilizar o identificador único CPF, o que gerou a necessidade de utilização da técnica probabilística.

Em conclusão, os resultados deste estudo indicam a viabilidade de unificar os dados do DATASUS. O *linkage* de bancos do SUS possibilitou a (re)construção da trajetória dos pacientes com AR em larga escala e a estimativa de uso de recursos e custos com o tratamento da AR no Brasil. O gasto com terapia biológica é progressivo e representa 91,4% de todos os custos. Esses indicadores econômico-epidemiológicos podem contribuir para o aperfeiçoamento das políticas públicas no Brasil.

REFERÊNCIAS

1. Laurindo IEM, Pinheiro GRC, Ximenes AC, et al: Consenso brasileiro para o diagnóstico e tratamento da artrite reumatóide. Rev Bras Reumatol 2002; 42(6): 355-61.
2. ACR Clinical Guidelines: Committee Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1996; 39(5): 713-22.
3. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas–Artrite Reumatóide. Portaria SAS/MS nº 865 de 05 de novembro de 2002 e Portaria SCTIE nº 66 de 06 de novembro de 2006 [accessado 24 agosto 2012]. Disponível em: <http://www.portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdtartritereuma.toide2006pdf>.
4. Rosman Z, Shoenfeld Y, Zandman-Goddard G. Biologic therapy for autoimmune diseases: an update. BMC Med 2013; 4: 11:88.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Da excepcionalidade às linhas de cuidado: o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. [Internet]. Brasília-DF, 2010. [Acesso em: 19/03/16]. Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/excepcionalidade_linhas_cuidado_ceaf.pdf.
6. Brandão CMR, Guerra Junior AA, Cherchiglia ML, et al. Gastos do Ministério da Saúde do Brasil com Medicamentos de Alto Custo: Uma Análise Centrada no Paciente. Value in the Health 2011; 14: 71- 77.

7. Vollenhoven RFV. New and future agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Discov Med*, 2010; v. 9, n.47: 319-327.
8. Neovius M, Simard JF, Klareskog L, Askling J; ARTIS Study Group. Sick leave and disability pension before and after initiation of antirheumatic therapies in clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2011 Aug;70(8):1407-14. doi: 10.1136/ard.2010.144139.
9. Zhu TY, Tam LS, Li EK. Societal costs of rheumatoid arthritis in Hong Kong: a prevalence-based cost-of-illness study. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:1293–301. [PubMed]
10. Shi Q, Li KJ, Treuer T, Wang BCM, Gaich CL, Lee CH, Wu WS, Furnback W, Tang CH. Estimating the response and economic burden of rheumatoid arthritis patients treated with biologic disease-modifying antirheumatic drugs in Taiwan using the National Health Insurance Research Database (NHIRD). *PLoS One*. 2018 Apr 6;13(4):e0193489. doi: 10.1371/journal.pone.0193489.
11. Sena APS, Santos IS, Neto J FA. Aplicação da Farmacoeconomia na gestão dos medicamentos de alto custo para Artrite Reumatoide ofertados pelo Sistema Único de Saúde. *Revista Artigos.Com* 2021; 28, e7527. Recuperado de <https://acervomais.com.br/index.php/artigos/article/view/7527>
12. Lima CRA et al. Revisão das dimensões de qualidade dos dados e métodos aplicados na avaliação dos sistemas de informação em saúde. *Cadernos de Saúde Pública* 2009, v. 25, n. 10, p. 1-15.
13. Bittencourt SA, Camacho LAB, Lea MC. O Sistema de Informação Hospitalar e sua aplicação na saúde coletiva. *Cad. Saúde Pública* 2006, Rio de Janeiro, 22(1):19-30.
14. Veras CMT, Martins MS. A confiabilidade dos dados nos formulários de autorização de internação hospitalar (AIH), Rio de Janeiro, Brasil. *Cad Saúde Pública* 1994; 10:339-55.
15. Coeli CM, Pinheiro RS, Camargo KR. Conquistas e desafios para o emprego das técnicas de record linkage na pesquisa e avaliação em saúde no Brasil. *Epidemiologia e Serviços de Saúde [online]* 2015, v. 24, n. 4 [Acessado 10 janeiro 2021] , pp. 795-802. Disponível em: <<https://doi.org/10.5123/S1679-49742015000400023>>. ISSN 2237-9622. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742015000400023>.
16. Silva JPL. et al. Revisão sistemática sobre encadeamento ou linkage de bases de dados secundários para uso em pesquisa em saúde no Brasil. *Cadernos Saúde Coletiva* 2006, v. 14: n. 2, p. 197-224.
17. Mota LM, Laurindo IM, Santos Neto LL. Demographic and clinical characteristics of a cohort of patients with early rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol* 2010; 50(3): 235-248.
18. MOTA, L. M. H. et al. 2017 Recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the pharmacological treatment of Rheumatoid Arthritis. *Advances in Rheumatology*, London, v. 58, n. 2, 2018. <https://doi.org/10.1186/s42358-018-0005-0>

19. Sampaio PB, Valim V, Costa B, Freitas GF, Zandonade E. Tendência temporal de prescrição de terapias biológicas para artrite reumatoide. RBPS 2019, 21(3):77-84. Disponível em: <https://periodicos.ufes.br/rbps/article/view/28211>
20. Moura MC et al. Perfil dos pacientes com manifestações extra-articulares de artrite reumatoide de um serviço ambulatorial em Curitiba, Sul do Brasil. Revista Brasileira de Reumatologia 2012, v. 52, n. 5, pp. 686-694. Disponível em: <>. Epub 20 Dez 2016. ISSN 1809-4570.
21. Oliveira AV. Análise dos gastos do Ministério da Saúde com medicamentos para tratamento da artrite reumatoide no Brasil no período 2010 a 2014. Brasília: Universidade de Brasília – Faculdade de Ceilândia, 2015.
22. Reedman DA, Petitti DB, Robins JM. On the efficacy of screening for breast cancer. Int J Epidemiol 2004; 33:43-55.
23. Caetano R, Schluckebier LF, Bastos CR, et al. Análise dos custos do procedimento PET-TC com 18F-FDG na perspectiva do SUS provedor: estudo em uma unidade pública de saúde do Rio de Janeiro, Brasil. Cad. Saúde Pública 2014, 30(2):379-392.
24. Leal MC, Gama SGN, Frias P, Szwarcwald CL. Healthy lifestyles and access to periodic health exams among Brazilian women. Cad Saúde Pública 2005; 21(Suppl): S78-S88.
25. Novaes HMD, Braga PE, Schout D. Fatores associados à realização de exames preventivos para câncer nas mulheres brasileiras, PNAD 2003. Ciência & Saúde Coletiva 2006, 11(4):1023-1035.
26. Ribeiro RA, Mello RGB, Melchior R, Dill JC. Custo Anual do Manejo da Cardiopatia Isquêmica Crônica no Brasil. Perspectiva Pública e Privada. Arquivos Brasileiros de Cardiologia 2005, v: 85, Nº 1.
27. Althuis MD, Dozier JM, Anderson WF, Devesa SS, Brinton LA. Global trends in breast cancer incidence and mortality 1993-1997. Int J Epidemiol 2005; 34(2):405-12.
28. Chen CC, Ho WL, Chen HH, Sheu ML, Hsu CY, Chen JP. The association between infection incidence and autoimmune diseases in breast cancer patients after anticancer treatment. Journal of Cancer [Internet]. 2019 [cited 2020 Apr 3]; Research Paper:829-835. DOI 10.7150 / jca.27970. Available from: <http://www.jcancer.org/v10p0829.htm>.
29. Criscitiello C, Bagnardi V, Esposito A, Gelao L, Santillo B, Viale G, et al. Impact of autoimmune diseases on outcome of patients with early breast cancer. Oncotarget: Impact Journals, LLC [Internet]. 2016 Jun 13 [cited 2020 Apr 3];7(32):51184-51192. DOI 10.18632/oncotarget.9966.
30. American College of Rheumatology. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheumatol 1996; 39(7):713.

31. Mota LMH, Laurindo IMM, Santos Neto LL, Lima FAC, et al. Diagnóstico por imagem da artrite reumatoide inicial. *Rev Bras Reumatol* 2012;52(5):757-766.
32. Pozza DH. A imagem por ressonância magnética como agente de diferenciação entre a artrite reumatoide e a desordem temporomandibular. *Revista Internacional de Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial* 2005; 3(10): 117-24.
33. Boyesen P, Haavardsholm EA, Ostergaard M, Van der Heijde D, Sesseng S, Kvien TK. MRI in early rheumatoid arthritis: synovitis and bone marrow oedema are independent predictors of subsequent radiographic progression. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2011, 70:428-33.
34. Haavardsholm EA, Boyesen P, Ostergaard M, Schildvold A, Kvien TK. MRI findings in 84 early rheumatoid arthritis patients: bone marrow edema predicts erosive progression. *Annals of the Rheumatic Diseases*. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(6):794-800.
35. Hetland ML, Ejbjerg B, Horslev-Petersen K, Jacobsen S, Vestergaard A, Jurik AG, et al. MRI bone oedema is the strongest predictor of subsequent radiographic progression in early rheumatoid arthritis. Results from a 2-year randomized controlled trial (CIMESTRA). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009;68:384-90.
36. McQueen FM, Benton N, Perry D, Crabbe J, Robinson E, Yeoman S, et al. Bone edema scored on magnetic resonance imaging scans of the dominant carpus at presentation predicts radiographic joint damage of the hands and feet six years later in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 2003;48:1814–27.
37. McQueen FM, Stewart N, Crabbe J, Robinson E, Yeoman S, Tan PL, et al. Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals a high prevalence of erosions at four months after symptom onset. *Ann Rheum Dis*. 1998;57:350-6.
38. Klarlund M, Ostergaard M, Jensen KE, Madsen JL, Skjødt H, Lorenzen I. Magnetic resonance imaging, radiography, and scintigraphy of the finger joints: one year follow up of patients with early arthritis. The TIRA Group. *Ann Rheum Dis*. 2000;59:521-8.
39. Ostergaard M, Hansen M, Stoltenberg M, Gideon P, Klarlund M, Jensen KE, et al. Magnetic resonance imaging- determined synovial membrane volume as a marker of disease activity and a predictor of progressive joint destruction in the wrists of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1999;42:918-29.
40. Bisi MC. Concordância interobservador da ultrassonografia musculoesquelética realizada por reumatologistas na artrite reumatoide. 2013. 93 f. Dissertação (Mestrado em Medicina e Ciências da Saúde) - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2013.
41. Mendonça JA. O ultrassom articular = uma ferramenta importante de avaliação no diagnóstico na artrite reumatoide inicial. 2011. 84 f. Tese (doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Campinas, SP. Disponível em: <<http://www.repositorio.unicamp.br/handle/REPOSIP/310630>>. Acesso em: 18 ago. 2018.

42. Critério de classificação da artrite reumatoide ACR-EULAR 2010. Revista Brasileira de Reumatologia [online]. 2010, v. 50, n. 5 [Acessado 31 maio 2021] , pp. 481-483. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0482-50042010000500001>>. Epub 12 Nov 2010. ISSN 1809-4570. <https://doi.org/10.1590/S0482-50042010000500001>.
43. Keating R, Tramontini N, Curran J. Early Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. US Musculoskeletal Review. 2008;3(2):21-23.
44. Verschueren P, Esselens G, Westhovens R. Predictors of remission, normalized physical function, and changes in the working situation during follow-up of patients with early rheumatoid arthritis: an observational study. Scand J Rheumatol. 2009 May-Jun;38(3):166- 72.
45. Carias CM, Vieira FS, Gioordano CV, Zucchi P. Exceptional circumstance drug dispensing: history and expenditures of the Brazilian Ministry of Health. Rev Saúde Pública 2011, 45:233-40.
46. Buendgens FB, Blatt CR, Marasciulo ACE, Leite SN, Farias MR. Estudo de custo-análise do tratamento da artrite reumatoide grave em um município do Sul do Brasil. Cad. Saúde Pública 2013, 29 Sup:S81-S91.
47. Leon L, Abasolo L, Fernandez-Gutierrez BF, Jover JA, Hernandez-Garcia C. Costes médicos directos y sus predictores en la cohorte “Variabilidad en el manejo de la artritis reumatoide y las espondiloartritis en España”. Reumatol Clin 2018, v. 14, n.1, p. 14:4-8.
48. Ranza R. Infecções graves em pacientes com artrite reumatoide expostos aos medicamentos biológicos [recurso eletrônico]: relevância e modificações da taxa com o tempo - dados de registros da América do Sul. Tese, 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.14393/ufu.te.2018.905>
49. Qiang S, Ko-Jen L, Tamas T, Bruce CMW, Carol LG, et al. Estimating the response and economic burden of rheumatoid arthritis patients treated with biologic disease-modifying antirheumatic drugs in Taiwan using the National Health Insurance Research Database (NHIRD). PLoS ONE 2018, v. 13, n.4, p 0193489.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS TESE

São evidentes os avanços e as conquistas no tratamento da AR, particularmente, nas últimas décadas, com o advento dos agentes biológicos. Entretanto, do ponto de vista da saúde pública, essas novas terapias impõem um custo alto sobre os pacientes e sobre todo o sistema de saúde.

Por essa razão, a análise desta tese proporcionou um recorte do estado do Espírito Santo, na visão dos pacientes com AR, identificando pontos importantes em relação às características demográficas e clínicas, os tratamentos farmacológicos, os custos dos recursos utilizados por esses pacientes.

REFERÊNCIAS GERAIS

ACURCIO, F.A.; BRANDÃO, C.M.R.; GUERRA-JÚNIOR, A.A.; CHERCHIGLIA, M.L.; ANDRADE, I.G; ALMEIDA A.M.; et al. **Perfil demográfico e epidemiológico dos usuários de medicamentos de alto custo no Sistema Único de Saúde**. Rev Bras Estud Popul, v. 26, n. 2, p. 263-282, 2009.

ALAMANOS, Y.; VOULGARI, P. V.; DROSOS, A. A. **Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review**. Semin Arthritis Rheum, v. 36, p. 182-188, 2006.

ALETAHA, D.; NEOGI, T.; SILMAN, A. J.; FUNOVITS J.; FELSON, D. T., et al. 2010 **Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative**. Arthritis & Rheum, v. 62 (9), p. 2569-2581, 2010.

ALVES PCB, SOUZA IM. **Escolha e avaliação de tratamento para problemas de saúde: considerações sobre o itinerário terapêutico**. In: Rabelo MC, Alves PCB, Souza IMA, organizadores. Experiência de doença e narrativa. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, p. 125-38, 1999.

ANDERSSON, M. L. E, SVENSSON B., BERGMAN, S. **Chronic widespread pain in patients with rheumatoid arthritis and the relation between pain and disease activity measures over the first 5 years**. J Rheumatol. v.40, n.12, p: 1977–1985. 2013.

ARNETT, F. C. et al. **The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis**. Arthritis Rheum, v. 31, p. 315-324, 1988.

ATZENI, F. et al. **Pain in systemic inflammatory rheumatic diseases. Best Practice and Research. Clinical Rheumatology**, Baltimore, v. 29, n. 1, p. 42-52, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.berh.2015.04.016>

BARROS, M. B. A.; FRANCISCO P. M. S. B.; ZANCHETTA L. M., et al. **Tendências das desigualdades sociais e demográficas na prevalência de doenças crônicas no Brasil, PNAD: 2003- 2008**. Ciência & Saúde Coletiva, v. 16 (9), p. 3755-3768, 2011.

BASER, O.; GANGULI, A.; ROY, S.; XIE, L. **Impact of Switching From an Initial Tumor Necrosis Factor Inhibitor on Health Care Resource Utilization and Costs Among Patients With Rheumatoid Arthritis**. Clinical Therapeutics, v. 37, p. 7, 2015.

BELLATO, R.; ARAUJO, L. F. S.; CASTRO, P. **O itinerário terapêutico como uma tecnologia avaliativa da integralidade em saúde**. Rio de Janeiro: IMS; Abrasco, p. 167-185, 2008b.

BIOBADABRASIL. **Clin Rheumatol**. v.34, n.5, p.921-927, 2015.

BIOBADABRASIL. Comitê Científico do BIOBADABRASIL. **BIOBADABRASIL: Registro Brasileiro de monitorização de terapias biológicas em doenças reumáticas.** Versão 1.0. Agosto de 2008.

BRANDÃO, C. M. R.; GUERRA JUNIOR, A. A.; CHERCHIGLIA, M. L, et al. **Gastos do Ministério da Saúde do Brasil com Medicamentos de Alto Custo: Uma Análise Centrada no Paciente.** Value in the Health vol 14, p. 71- 77, 2011.

BRASIL. **Decreto n.º 1956-R, de 07 de novembro de 2007.** Aprova a Política Farmacêutica do Estado do Espírito Santo e dá outras providências. Diário Oficial da União 07 nov 2007.

BRASIL. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas–Artrite Reumatóide.** Portaria SAS/MS n° 865 de 05 de novembro de 2002 e Portaria SCTIE n° 66 de 06 de novembro de 2006. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/janeiro/04/Portaria-Conjunta-15-PCDT-da-AR-11-12-2017.pdf>. Acesso 25 fevereiro 2018.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Da excepcionalidade às linhas de cuidado: o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.** [Internet]. Brasília DF, 2010. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/excepcionalidade_linhas_cuidado_ceaf.pdf> Acesso em: 19/03/16.

BRASIL. **Lei n. 12401 de 28 de abril de 2011.** Altera a Lei no 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, 28 abr 2011. Poder Executivo. Seção I.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria-Executiva. Área de Economia da Saúde e Desenvolvimento. **Avaliação econômica em saúde: desafios para gestão no Sistema Único de Saúde /** Ministério da Saúde, Secretaria-Executiva, Área de Economia da Saúde e Desenvolvimento. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2008. 104 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria conjunta nº 15, de 11 de dezembro de 2017.** Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 4 jan. 2018. Disponível em: . Acesso em: 05 mai. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Portaria nº 710, de 27 de junho de 2013.** Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide. 27 jul 2013.

BELLATO, R.; ARAUJO, L.F.S.; CASTRO, P. **O itinerário terapêutico como uma tecnologia avaliativa da integralidade em saúde.** In: Pinheiro, R.; SILVA JÚNIOR, A.G.; MATTOS, R.A. Atenção básica e integralidade: contribuições para estudos de práticas avaliativas em saúde. 1a ed. Rio de Janeiro: CEPESC/IMS-UERJ, 2008. p.167-85

BELLATO, R. et al. **Itinerários terapêuticos de famílias e redes para o cuidado na condição crônica:** alguns pressupostos. In: PINHEIRO, R.; MARTINS, P.H.

Avaliação em Saúde na Perspectiva do Usuário. Rio de Janeiro: CEPESC/IMS-UERJ, 2009. p.187-94.

BRATS. **Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde**. Ano VI nº 19, Set., 2012.

BUENDGENS, F. B.; BLATT, C. R.; MARASCIULO, A. C. E.; LEITE, S. N.; FARIAS, M. R. **Estudo de custo-análise do tratamento da artrite reumatoide grave em um município do Sul do Brasil**. Cad. Saúde Pública, 29 Sup:S81-S91, 2013.

CARIAS, C. M.; VIEIRA, F. S.; GIOORDANO, C. V.; ZUCCHI, P. **Exceptional circumstance drug dispensing: history and expenditures of the Brazilian Ministry of Health**. Rev Saúde Pública, 45:233-40, 2011.

CARMONA, L. et al. **BIOBADASER, BIOBADAMERICA and BIOBADADERM: safety registers sharing commonalities across diseases and countries**. *Clinical and Experimental Rheumatology*, Pisa, v. 32, n. 5, p. S163-S167, set./out. 2014. Suplemento 85. PMID: 25365109 [PubMed].

CHOY, E. H.; PANAYI, G. S. **Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis**. N Engl J Med, v. 344, n. 12, p. 907-916, 2001.

CONILL, E. M.; PIRES, D.; SISSON, M. C.; OLIVEIRA, M. C; BOING, A. F.; FERTONANI, H. P. **O mix público-privado na utilização de serviços de saúde: um estudo dos itinerários terapêuticos de beneficiários do segmento de saúde suplementar brasileiro**. Rev Ciência & Saúde Coletiva, v. 13, n. 5, p. 1501-1510, 2008.

CURTIS, JR; SCHABERT, VF; YEAW, J; KORN, JR; QUACH, C; HARRISON, D. J.; et al. **Use of a validated algorithm to estimate the annual cost of effective biologic treatment for rheumatoid arthritis**. J Med Econ., v.17, n.8, p.555-566, 2014.

DAVID, J. M.; MATTEI, R. A.; MAUAD, J. L., et al. **Estudo clínico e laboratorial de pacientes com artrite reumatoide diagnosticados em serviços de reumatologia em Cascavel, PR, Brasil**. Rev Bras Reumatol, v. 53, p. 57–65, 2013.

DRUMMOND, M. E.; SCHULPER, M. J.; TORRANCE, G. W., et al. **Methods for the economic evaluation of health care programmes**. Ed. London: Oxford Medical Publications, 2005.

FAFA, B.P. et al. **Drug survival and causes of discontinuation of the first anti-TNF in ankylosing spondylitis compared with rheumatoid arthritis: analysis from BIOBADABRASIL**. Clin Rheumatol. v.34, n.5, p.921-927, 2015.

FARIA, A. C. M.; GIRAUD, C. S.; PEREIRA, M. L.; BALDONI, A.O. **Estudos Farmacoeconômicos no Brasil: onde estamos?** Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde. v.5, n.4, p. 13-18, 2014.

FIRESTEIN G. **Pathogenesis of rheumatoid arthritis**. UpToDate, 2014.

FITZPATRICK, R.; SCOTT, D. G.; KEARY, I. **Cost-minimisation analysis of subcutaneous methotrexate versus biologic therapy for the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have had an insufficient response or intolerance to oral methotrexate.** *Clin Rheumatol* v. 32, p. 1605–1612, 2013.

GATCHEL, R.J.; HAGGARD, R.; THOMAS, C.; HOWARD, K.J. **Biopsychosocial Approaches to understanding Chronic pain and Disability**, pag 1 a 18, 2013. IN: Moore R.J. Handbook of Pain and Palliative Care: Biobehavioral Approaches for the Life Course. Ed. Springer, London, 2013.

GERALDINO-PARDILLA, L.; BATHON, J. M. **Management of rheumatoid arthritis: synovitis.** In: HOCHBERG, M. C. et al (Org.). *Rheumatology*. 6. ed. Philadelphia: Elsevier, 2015. p. 802-808. ISBN: 9780323091381

GOMEZ, C. M.; MINAYO, M. C. S. **Enfoque ecossistêmico de saúde: uma estratégia transdisciplinar.** *Rev de Gestão Integrada em Saúde do Trabalho e Meio Ambiente*, v.1, n.1, Art 1, ago 2006.

GOMES R. S.; PERES K.G. **Desigualdades socioeconômicas e demográficas como fatores de risco para a artrite autorreferida: estudo de base populacional em adultos no Sul do Brasil.** *Cad Saúde Pública*. 2012;28(8):1506–16.

GOMES, R. K. S.; PIRES, F. A.; NOBRE, M. R. C.; MARCHI, M. F. S.; RICKLI, C. K. **Impacto da artrite reumatoide no sistema público de saúde em Santa Catarina, Brasil: análise descritiva e de tendência temporal de 1996 a 2009.** *Rev. Bras. Reumatol*, v. 57(3), p.204–209, 2017.

HAMURYUDAN, V.; DIRESKENELI, H.; ERTENLI, I.; INANC, M.; KARAASLAN, Y.; OKESEL, F.; et al. **Direct and indirect healthcare costs of rheumatoid arthritis patients in Turkey.** *Clin Exp Rheumatol*, v. 34, n.6, p. 1033-1037, 2016.

HARROLD, L. R.; REED, G. W.; MAGNER, R., et al. **Comparative effectiveness and safety of rituximab versus subsequent anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis with prior exposure to anti-tumor necrosis factor therapies in the United States Corrona registry.** *Arthritis Research & Therapy*, v. 17 p. 256, 2015.

HUSCHER, D.; MERKESDAL, S.; THIELE, K.; ZEIDLER, H.; SCHNEIDER, M.; ZINK, A. **Cost of illness in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and systemic lupus erythematosus in Germany.** *Ann Rheum Dis*. v. 65, n.9, p. 1175-1183, 2006.

IANNONE, F. et al. **Longterm retention of tumor necrosis factor- α inhibitor therapy in a large italian cohort of patients with rheumatoid arthritis from the GISEA registry: an appraisal of predictors.** *J Rheumatol*. v.39, n.6.p.1179-1184, 2012.

INOTAI, A. et al. **Health-related quality of life and utility in patients receiving biological and non-biological treatments in rheumatoid arthritis.** *Rheumatol Int*, p. 1-6, 2011.

KLEINMAN, A. Culture, Health Care Systems and Clinical Reality. In: **Patients and Healers in the Context of Culture: An Exploration of the Borderland Between Anthropology, Medicine, and Psychiatry**. University of California Press, 1981. p.24-70.

LANG, H.; LEE, H. C.; LEE, S. S.; LIN, H. Y.; CHIU, Y. M. **The impact of introducing biologics to patients with rheumatoid arthritis in Taiwan: a population-based trend study**. *Int J Rheum Dis*, v. 19, n. 11, p. 1112-1118, 2016.

LAURINDO, I. M. M. et al. **Consenso Brasileiro Para o Diagnóstico e Tratamento da Artrite Reumatoide**. *Rev Bras Reumatol*, v. 42, n. 2, p. 355-361, 2002.

LEON, L.; ABASOLO, L.; FERNANDEZ-GUTIERREZ, B. F.; JOVER, J. A.; HERNANDEZ-GARCIA, C. **Costes médicos directos y sus predictores en la cohorte “Variabilidad en el manejo de la artritis reumatoide y las espondiloartritis en España”**. *Reumatol Clin*, v. 14, n.1, p. 14:4-8, 2018.

LIAO, K. P.; KARLSON, E. W. **Classification and epidemiology of rheumatoid arthritis**. In: HOCHBERG, M. C. et al. (Org.). *Rheumatology*. 6. ed. Philadelphia: Elsevier, 2015. p. 691- 695. ISBN: 9780323091381

LEQUERRÉ, T.; FARRAN, É.; MÉNARD JF., et al. **Switching from an anti-TNF monoclonal antibody to soluble TNF-receptor yields better results than vice versa: An observational retrospective study of 72 rheumatoid arthritis switchers**. *Joint Bone Spine* v. 82 p. 330-337, 2015.

MALISKAL, I. C. A.; PADILHALL, M. I. C. S. **AIDS: a experiência da doença e a construção do itinerário terapêutico**. *Revista Eletrônica de Enfermagem*, v. 09, n. 03, p. 687 - 698, 2007.

MOTA, D. M.; FERNANDES, M. E. P.; COELHO, H. L. L. **Farmacoeconomia: um Instrumento de Eficiência para a Política de Medicamentos do Brasil**. *Acta farmacéutica bonaerense*, vol. 22 nº 2, 2003.

MOTA, L. M. da; LAURINDO, I. M.; SANTOS NETO L. L. dos. **Demographic and clinical characteristics of a cohort of patients with early rheumatoid arthritis**. *Rev Bras Reumatol*, v. 50, n. 3, p. 235-248, 2010.

MOTA, L. M. H. **Artrite Reumatóide inicial: Estudo de coorte para avaliação de radiográficos**. 2009. Tese (Doutorado), Universidade de Brasília, Brasília., 2009.

MOTA, L. M. H.; MAGALHAES, I. M.; NETO, L. L. S. **Princípios gerais do tratamento da artrite reumatoide Inicial**. *Rev Assoc Med Bras*, v. 56, n. 3, p. 360-362, 2010.

MOTA, L. M. H.; CRUZ, B. A.; BRENOL, C. V.; POLLAK, D. F.; PINHEIRO, G. R. C.; LAURINDO, I. M. M.; et al. **Segurança do uso de terapias biológicas para o tratamento de artrite reumatoide e espondiloartrites**. *Rev Bras Reumatol*, 55(3), p. 281–309, 2015.

MOTA, L. M. H. et al. 2017 **Recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the pharmacological treatment of Rheumatoid Arthritis**.

Advances in Rheumatology, London, v. 58, n. 2, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s42358-018-0005-0>

NEOVIUS, M.; SIMARD, J. F.; KLARESKOG, L.; ASKLING, J. **Sick leave and disability pension before and after initiation of antirheumatic therapies in clinical practice.** Ann Rheum Dis, v. 70, n. 8, p. 1407-14, 2011.

OHINMAA, A. E.; THANH, N. X.; BARNABE, C.; MARTIN, L.; RUSSELL, A. S.; BARR, S. G., et al. **Canadian estimates of health care utilization costs for rheumatoid arthritis patients with and without therapy with biologic agents.** Arthritis Care Res (Hoboken), v. 66, n. 9, p. 1319-27, 2014.

OLLIER W.; HARRISON B.; SYMMONS D. **What is the natural history of rheumatoid arthritis?** Best Pract Res Clin Rheumatol, 15(1), p.27-48, 2001.

OLIVEIRA, A. V. de. **Análise dos gastos do Ministério da Saúde com medicamentos para tratamento da artrite reumatoide no Brasil no período 2010 a 2014.** 2015. 54 f., il. Monografia (Bacharelado em Saúde Coletiva) — Universidade de Brasília, Brasília, 2015.

PAIVA, W. B. **Perfil Epidemiológico e qualidade de vida dos pacientes com Artrite Reumatoide em tratamento em um hospital de referência no Espírito Santo.** Dissertação (Mestrado), Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, 2012.

PEREIRA, A. M.; VALIM, V.; ZANDONADE, E. **Prevalence of musculoskeletal manifestations in the adult Brazilian population: a study using COPCORD questionnaires.** Clinical and Experimental Rheumatology, v. 27 p. 42-46, 2009.

PEREIRA, I. A.; MOTA, L. M. H.; CRUZ, B. A., et al. **Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia sobre o manejo de comorbidades em pacientes com artrite reumatoide.** Rev Bras Reumatol, v. 52, p. 474-495, 2012.

PICAVET, H. S.; HOEYMANS, N. **Health related quality of life in multiple musculoskeletal diseases: SF-36 and EQ-5D in the DMC3 study.** Ann Rheum Dis, v. 63, p. 723-729, 2004.

QIANG, S.; KO-JEN, L.; TAMAS, T.; BRUCE, C. M. W.; CAROL, L. G.; et al. **Estimating the response and economic burden of rheumatoid arthritis patients treated with biologic disease-modifying antirheumatic drugs in Taiwan using the National Health Insurance Research Database (NHIRD).** PLoS ONE, v. 13, n.4, p 0193489, 2018.

RANZA, R. **Infecções graves em pacientes com artrite reumatoide expostos aos medicamentos biológicos [recurso eletrônico]: relevância e modificações da taxa com o tempo - dados de registros da América do Sul.** Tese, 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.14393/ufu.te.2018.905>

RAUCH A.; CIEZA A.; BOONEN A.; EWERT T.; STUCKI G. **Identification of similarities and differences in functioning in persons with rheumatoid arthritis and ankylosingspondylitis using the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF).** Clin Exp Rheumatol 2009; 27(4 Suppl 55): S92-101.

ROSMAN, Z.; SHOENFELD, Y; ZANDMAN-GODDARD, G. **Biologic therapy for autoimmune diseases: an update.** BMC Med. Apr 4; p.11:88, 2013.

RUBIO-TERRÉS, C.; BAINES, J. P. O.; POBLADOR, R. P.; MARTINEZ NIETO, C.; GARRE, M. J. S.; SOUVIRÓN, M. A. R. **Utilización y coste de los modificadores biológicos de la artritis reumatoide en España (estudio PRAXIS)** / No disponible. Farm Hosp, v. 31, n. 2, p. 78-92, 2007.

SANTOS, S. C. M.; BARCELOS, P. C.; MOREIRA, G. L. **Política de Assistência Farmacêutica do Estado do Espírito Santo.** II Congresso Consad de Gestão Pública – Painel 38: Tendências atuais na gestão da saúde, 2009.

SCOTT, D. L.; WOLFE, F.; HUIZINGA, T. W. J. **Rheumatoid arthritis.** The Lancet, v. 376, n. 9746, p. 1094-1108, 2010.

STRAUB, R.O. **Psicologia da saúde: uma abordagem biopsicossocial.** Artmed Editora, 2014.

TAYLOR, P. C. **Tumor necrosis factor-blocking therapies.** In: HOCHBERG, M. C. et al (Org.). Rheumatology. 6. ed. Philadelphia: Elsevier, 2015. p. 492-510. ISBN: 9780323091381

UHLIG T.; MOE R.; REINSBERG S.; KVIEN T.K.; CIEZA A.; STUCKI G. **Responsiveness of the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) Core Set for rheumatoid arthritis.** Ann Rheum Dis 2009; 68(6): 879-84.

VAN VOLLENHOVEN, R. F. **New and future agents in the treatment of rheumatoid arthritis.** Discov Med, v. 9, n.47, p. 319-327, 2010.

WOLF, A. D.; PFLEGER, B. **Burden of major musculoskeletal conditions.** Bulletin of the WHO. 81(9):646-656, 2003.

WONG, B. J.; CIFALDI, M. A.; ROY, S.; SKONIECZNY, D. C.; STARVRAKAS, S. **Analysis of drug and administrative costs allowed by U.S. Private and public third-party payers for 3 intravenous biologic agents for rheumatoid arthrit.** J Manag Care Pharm, v. 17, n. 4, p. 313-20, 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Chronic rheumatic conditions.** Disponível em: < [http:// www who int/chp/topics/rheumatic/en/](http://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/)>. Acesso em: 22 mar. 2016.

ZINK, A. et al. **European biologicals registers: methodology, selected results and perspectives.** Ann Rheum Dis.v. 68, n.8, p.1240-1246, 2009.

ZHU, T.Y.; TAM, L. S.; LI, E. K. **Societal costs of rheumatoid arthritis in Hong Kong: a prevalence-based cost-of-illness study.** Rheumatology (Oxford), v. 50, n. 7, p.1293-301, 2011.

ZOCHLING J.; GRILL E.; SCHEURINGER M.; LIMAN W.; STUCKI G.; BRAUN J. **Identification of health problems in patients with acute inflammatory arthritis, using the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF).** Clin Exp Rheumatol 2006; 24(3): 239-46.

ANEXOS

ANEXO A

Carta de Aceite do Comitê de Ética do Objetivo 1 e 3

UFES - CENTRO DE CIÊNCIAS
DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO ESPÍRITO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Farmacoeconomia da Artrite Reumatoide no Espírito Santo: Uma Análise dos Custos em Saúde

Pesquisador: Poliane Barbosa Sampaio Buffon

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 80720117.0.0000.5060

Instituição Proponente: Centro de Ciências da Saúde

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.735.419

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo descritivo, transversal com base de dados secundários de registro de pacientes com diagnóstico de artrite reumatoide em uso de terapia biológica distribuída pelas 10 (dez) Farmácias Cidades do Espírito Santo (Venda Nova do Imigrante, São Mateus, Cachoeiro de Itapemirim, Nova Venécia, Colatina, Linhares, Vitória, Serra, Cariacica e Vila Velha), incluídos até abril de 2017.

Para esse estudo de dados secundários, será utilizado o Sistema MV onde constam todos os dados do paciente e seu tratamento.

Para o Estudo de Custos: Trata-se de um estudo do tipo corte transversal, com aplicação de formulário a pacientes com diagnóstico de AR e que estejam fazendo uso de Terapia Biológica dispensando pelas farmácias cidades do ES, que será conduzido no período de 2018 – 2020.

Serão convidados 80 pacientes (por amostra) para participar da pesquisa que estejam em uso de Terapia Biológica e que vão até a Farmácia Cidadã para buscar o seu medicamento. Em seguida, o pesquisador, em caso de permissão, utilizará um formulário que deverá ser respondido pelo paciente em uma sala da própria da Farmácia Cidadã (APÊNDICE A). Os dados dos participantes serão identificados a partir da aplicação do formulário.

Endereço: Av. Marechal Campos 1468

Bairro: S/N

CEP: 29.040-001

UF: ES

Município: VITÓRIA

Telefone: (27)3335-7211

E-mail: cep.ufes@hotmail.com

UFES - CENTRO DE CIÊNCIAS
DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO ESPÍRITO



Continuação do Parecer: 2.735.479

Para o cálculo do tamanho da amostra, utilizou-se o valor médio estimado de R\$ 20.000,00 paciente/ano, desvio padrão de 15.000,00, tamanho da população de 902 pacientes, fator do desenho de 2 (será considerado os pacientes por farmácia), e o erro esperado de 3.000,00. O total de pacientes mínimo será de 174 pacientes. Considerando as perdas, aumentaremos este valor em 20%, dando o total de 209.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar e descrever o impacto orçamentário (custos direto e indireto) na rede pública dos pacientes diagnosticados com artrite reumatoide em tratamento com terapia biológica no estado do Espírito Santo.

Objetivo Secundário:

Descrever o perfil epidemiológico dos pacientes diagnosticados com artrite reumatoide em tratamento com terapia biológica atendidos nas Farmácias Cidadãs do ES e avaliar a sobrevida de tratamento das diferentes terapias biológicas, segundo características sociodemográficas dos pacientes e características relativas ao tratamento.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Com relação aos Riscos, o pesquisador esclarece que: "O participante poderá se sentir constrangido em participar da pesquisa, para minimizar esse risco, o formulário será aplicado em um ambiente fechado e o mesmo poderá abandonar a pesquisa a qualquer momento. O risco de quebra de sigilo será garantido pelo TCLE assinado pelo pesquisador", em conformidade com a Resolução CNS 466/12.

Com relação aos Benefícios, o pesquisador determina que:

"O estudo não possibilita benefícios diretos ao paciente, porém, poderá ajudar no desenvolvimento local dos protocolos de tratamento vigentes estabelecendo uma base de evidências sobre as quais intervenções posteriores podem contribuir para o aumento da equidade no acesso ao diagnóstico e tratamento, e uma melhor adesão ao tratamento", em conformidade com a Resolução CNS 466/12.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo relevante.

Endereço: Av. Marechal Campos 1468

Bairro: S/N

CEP: 29.040-091

UF: ES

Município: VITÓRIA

Telefone: (27)3335-7211

E-mail: cep.ufes@hotmail.com

**UFES - CENTRO DE CIÊNCIAS
DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO ESPÍRITO**



Continuação do Parecer: 2.735.419

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresenta em conformidade nova documentação:

PB informações básicas do projeto

Carta Resposta

Formulário de coleta de dados

TCLE

Projeto de estudo

Recomendações:

Não constam.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não constam.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB INFORMações BÁSICAS DO PROJETO_1045067.pdf	30/05/2018 10:37:36		Aceito
Outros	formulario.docx	30/05/2018 10:36:48	Pollane Barbosa Sampaio Buffon	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	CARTARESPOSTA.docx	30/05/2018 10:34:02	Pollane Barbosa Sampaio Buffon	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEcustos.docx	30/05/2018 10:27:40	Pollane Barbosa Sampaio Buffon	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.docx	30/05/2018 10:27:10	Pollane Barbosa Sampaio Buffon	Aceito
Outros	termodesigilo.docx	02/05/2018 20:41:56	Pollane Barbosa Sampaio Buffon	Aceito
Outros	PedidodeAutorizacao.docx	02/05/2018 20:38:54	Pollane Barbosa Sampaio Buffon	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	novaautorizacaoESA.pdf	02/05/2018 20:37:56	Pollane Barbosa Sampaio Buffon	Aceito
Folha de Rosto	folharostocustosE5.pdf	04/12/2017 17:43:24	Pollane Barbosa Sampaio Buffon	Aceito

Endereço: Av. Marechal Campos 1468

Bairro: S/N

CEP: 29.040-091

UF: ES

Município: VITÓRIA

Telefone: (27)3325-7211

E-mail: cep.ufes@hotmail.com

UFES - CENTRO DE CIÊNCIAS
DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO ESPÍRITO



Continuação do Parecer: 3.735.416

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

VITÓRIA, 26 de Junho de 2018

Assinado por:

**Maria Helena Monteiro de Barros Miotto
(Coordenador)**

Endereço: Av. Marechal Campos 1468

Bairro: S/N

CEP: 29.040-091

UF: ES **Município:** VITÓRIA

Telefone: (27)3335-7211

E-mail: cep.ufes@hotmail.com

ANEXO B

UFES - CENTRO DE CIÊNCIAS
DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO ESPÍRITO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Farmacoeconomia da Artrite Reumatoide no Espírito Santo: Uma Análise dos Custos em Saúde

Pesquisador: Poliane Barbosa Sampaio Buffon

Área Temática:

Versão: 5

CAAE: 80720117.0.0000.5060

Instituição Proponente: Centro de Ciências da Saúde

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.073.505

Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto de doutoramento, previamente aprovado por este CEP sob o CAEE 80720117.0.0000.5060, estando ainda com prazo vigente, o qual objetiva avaliar e descrever o impacto orçamentário (custos direto e indireto) na rede pública dos pacientes diagnosticados com artrite reumatoide em tratamento com terapia biológica no estado do Espírito Santo.

Estudo descritivo, transversal com base de dados secundários de registro de pacientes com diagnóstico de artrite reumatoide em uso de terapia biológica distribuída pelas 10 (dez) Farmácias Cidadãs do Espírito Santo (Venda Nova do Imigrante, São Mateus, Cachoeiro de Itapemirim, Nova Venécia, Colatina, Linhares, Vitória, Serra, Cariacica e Vila Velha), incluídos até abril de 2017.

Nesta nova submissão apresenta solicitação de emenda, a qual se justifica da seguinte forma:

"Para melhor alcançar o objetivo de estudo do uso de recursos e custos em saúde, proposto no projeto, utilizaremos os dados anônimos do DATASUS (dos sistemas de informação: Sistema de Informação Hospitalar (SIH), Autorização de Procedimento de Alta Complexidade (APAC) e do Boletim de Produção Ambulatorial (BPAB), dos anos 2009 a 2015. Esses dados serão fornecidos

Endereço: Av. Marechal Campos 1468

Bairro: S/N

UF: ES

Telefone: (27)3335-7211

Município: VITÓRIA

CEP: 29.040-091

E-mail: cep.ufes@hotmail.com

UFES - CENTRO DE CIÊNCIAS
DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO ESPÍRITO



Continuação do Parecer: 3.073.505

pela professora Mirhelen Mendes de Abreu, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, e que foram obtidos em projeto de pesquisa previamente aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal do Rio de Janeiro, sob o número do parecer: 25000.029229/2016-22), para usar os Sob essa autorização já foram publicados manuscritos em revistas Seminars in Arthritis, Arthritis Care and Research, Journal of Epidemiology e Cadernos de Saúde Coletiva. Desta forma, não mais haverá aplicação de questionário para obtenção de dados de custo, pois para esse estudo será adotado a técnica do record linkage na utilização conjunta do banco de dados das farmácias cidadãos do ES entre o Boletim de Produção Ambulatorial (BPAB) e o Sistema de Informação Hospitalar (SIH) e a Autorização de Procedimento de Alta Complexidade (APAC). Esses bancos de dados compreendem diferentes informações longitudinais de pacientes com AR tratados no SUS. As modificações na metodologia estão descritas no projeto e resumidas abaixo. Esse método que vamos utilizar possibilita identificar um mesmo indivíduo em diversos registros de saúde servindo como evidência de sua confiabilidade além de fornecer elementos para avaliar a qualidade das informações dos mesmos. Como os dados possuem mais de um campo identificador faz-se necessário a aplicação do método probabilístico, onde será baseado em campos comuns presentes em ambos registros de dados com o intuito de identificar o registro pertencente a mesma pessoa. Os campos chaves para a linkage serão data de nascimento, local de moradia, local da dispensação do medicamento, categorias do CID para Artrite Reumatoide, terapia biológica utilizada e a data de dispensação da medicação. Para o record linkage dos registros não pareados deterministicamente por método probabilístico será realizado por meio do Pacote Estatístico R. Esse programa permite associar arquivos com base no relacionamento probabilístico de registros, assim, é possível verificar o quanto é provável que um par de registros se refira ao mesmo indivíduo. Para análise do uso de recursos de saúde dos bancos de dados secundários fornecidos pelo Ministério da Saúde, serão incluídas para esse estudo as variáveis dos sistemas de informações do SUS. Para o registro do sistema SIH, serão utilizadas as variáveis referentes associadas a internação hospitalar, medicamentos utilizados, área programática de moradia e de internação, causa da internação por CID (onde será apresentado os resultados por categorização), tempo de internação. Para o registro do sistema APAC, será utilizado o distrito sanitário da dispensação de medicamentos, o distrito de moradia, a data de cada autorização de dispensação de medicamentos e o número de dispensação de todos os medicamentos para o paciente. No sistema BPAB, as variáveis estudadas serão as datas das consultas, as especialidades, os procedimentos (como, cuidado de feridas), vacinas e informações de participação em grupos de apoio. Após, encontrado os dados, pretende-se analisar os custos do uso de recursos, onde já foi apresentado a metodologia ao CEP/UFES que

Endereço: Av. Marechal Campos 1468
Bairro: S/N CEP: 29.040-091
UF: ES Município: VITORIA
Telefone: (27)3335-7211 E-mail: cep.ufes@hotmail.com

UFES - CENTRO DE CIÊNCIAS
DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO ESPÍRITO



Continuação do Parecer: 3.073.505

para obter os valores pagos serão pesquisados no Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG) do Banco de Preços em Saúde (BPS), que registra as compras públicas federais, onde será calculado a média paga por instituições de saúde, seguido da multiplicação pelo quantitativo. Considerando que esta modificação trará mais robustez, os dados são anônimos e mostrará a perspectiva ampliada do SUS através do mapeamento da trajetória do paciente neste sistema, solicitamos que este comitê aprove a emenda proposta”.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Geral:

Avaliar e descrever o impacto orçamentário (custos direto e indireto) na rede pública dos pacientes diagnosticados com artrite reumatoide em tratamento com terapia biológica no estado do Espírito Santo.

Objetivo Secundário:

Descrever o perfil epidemiológico dos pacientes diagnosticados com artrite reumatoide em tratamento com terapia biológica atendidos nas

Farmácias Cidadãs do ES e avaliar a sobrevida de tratamento das diferentes terapias biológicas, segundo características sociodemográficas dos pacientes e características relativas ao tratamento.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Apresenta riscos e benefícios em conformidade com a Resolução 466/12 CNS, conforme apresentado abaixo:

Riscos

O participante poderá se sentir constrangido em participar da pesquisa, para minimizar esse risco, o formulário será aplicado em um ambiente

fechado e o mesmo poderá abandonar a pesquisa a qualquer momento. O risco de quebra de sigilo será garantido pelo TCLE assinado pelo

pesquisador.

Benefícios

O estudo não possibilita benefícios diretos ao paciente, porém, poderá ajudar no desenvolvimento local dos protocolos de tratamento vigentes

Endereço: Av. Marechal Campos 1468

Bairro: S/N

UF: ES

Telefone: (27)3335-7211

Município: VITORIA

CEP: 29.040-091

E-mail: cep.ufes@hotmail.com

UFES - CENTRO DE CIÊNCIAS
DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO ESPÍRITO



Continuação do Parecer: 3.073.505

estabelecendo uma base de evidências sobre as quais intervenções posteriores podem contribuir para o aumento da equidade no acesso ao diagnóstico e tratamento, e uma melhor adesão ao tratamento”.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo relevante

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresenta nesta versão os seguintes documentos em conformidade:

Projeto, no qual consta autorização para a cesso aos dados anônimos do DATASUS.

Carta do pesquisador apresentando a solicitação de emenda.

TCLE alterado, tendo em vista a emenda solicitada.

Recomendações:

Não constam.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não constam inadequações.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1264970_E1.pdf	27/11/2018 08:25:19		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLCEcustos.docx	27/11/2018 08:19:37	Poliane Barbosa Sampaio Buffon	Aceito
Outros	emenda_cep.docx	26/11/2018 21:02:31	Poliane Barbosa Sampaio Buffon	Aceito
Outros	CARTA.pdf	26/11/2018 21:01:48	Poliane Barbosa Sampaio Buffon	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.docx	26/11/2018 20:44:38	Poliane Barbosa Sampaio Buffon	Aceito
Outros	formulario.docx	30/05/2018 10:36:48	Poliane Barbosa Sampaio Buffon	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	CARTARESPOSTA.docx	30/05/2018 10:34:02	Poliane Barbosa Sampaio Buffon	Aceito

Endereço: Av. Marechal Campos 1468

Bairro: S/N

CEP: 29.040-091

UF: ES

Município: VITORIA

Telefone: (27)3335-7211

E-mail: cep.ufes@hotmail.com

UFES - CENTRO DE CIÊNCIAS
DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO ESPÍRITO



Continuação do Parecer: 3.073.505

Outros	termodesigilo.docx	02/05/2018 20:41:56	Poliane Barbosa Sampaio Buffon	Aceito
Outros	PedidodeAutorizacao.docx	02/05/2018 20:38:54	Poliane Barbosa Sampaio Buffon	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	novaautorizacaoESA.pdf	02/05/2018 20:37:56	Poliane Barbosa Sampaio Buffon	Aceito
Folha de Rosto	folharostocustosES.pdf	04/12/2017 17:43:24	Poliane Barbosa Sampaio Buffon	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

VITORIA, 11 de Dezembro de 2018

Assinado por:

Maria Helena Monteiro de Barros Miotto
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Marechal Campos 1468

Bairro: S/N

CEP: 29.040-091

UF: ES

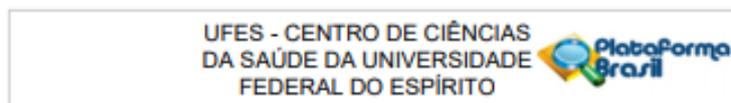
Município: VITORIA

Telefone: (27)3335-7211

E-mail: cep.ufes@hotmail.com

ANEXO C

Carta de Aceite do Comitê de Ética do objetivo 2.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: TRAJETÓRIA DE PESSOAS COM ARTRITE REUMATOIDE EM USO DE TERAPIA BIOLÓGICA NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE: ITINERÁRIO TERAPÊUTICO

Pesquisador: Poliane Barbosa Sampaio Buffon

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 85029518.2.0000.5060

Instituição Proponente: Centro de Ciências da Saúde

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.568.726

Apresentação do Projeto:

Estudo qualitativo, com abordagem interpretativa. Será adotado para essa pesquisa o conceito de modelos explicativos enquanto categoria aos estudos de Itinerários Terapêuticos.

Objetivo da Pesquisa:

Analisar o itinerário terapêutico de pacientes com Artrite Reumatoide com histórico de uso de Terapia Biológica atendidos no Sistema Único de Saúde do estado do Espírito Santo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos de constrangimento e risco de sigilo. Em ambos os riscos, será reconhecido e informado pelo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Benefícios

O estudo não possibilita benefícios diretos ao paciente, porém, poderá ajudar no desenvolvimento local dos protocolos de tratamento vigentes estabelecendo uma base de evidências sobre as quais intervenções posteriores podem contribuir para o aumento da equidade no acesso ao diagnóstico e tratamento, e uma melhor adesão ao tratamento.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa traz um aspecto relevante pois pretende dispor sobre o itinerário terapêutico.

Endereço: Av. Marechal Campos 1468
Bairro: S/N **CEP:** 29.040-091
UF: ES **Município:** VITÓRIA
Telefone: (27)3335-7211 **E-mail:** cep.ufes@hotmail.com

**UFES - CENTRO DE CIÊNCIAS
DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO ESPÍRITO**



Continuação do Parecer: 2.988.726

Desenhos de estudos IT constituem uma ferramenta que contribui para a interpretação dos processos estabelecidos pelos próprios pacientes na superação da doença, na percepção da doença, dos problemas de acesso e integralidade e, do tratamento propriamente dito (CONILL, 2008).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos foram apresentados

Recomendações:

Descrever na metodologia a "saturação teórica" e que inicialmente pretende-se entrevistar 10 pacientes;

Descrever a justificativa para a escolha de pacientes do Município de Vila Velha.

Considerando o O IT pode contribuir para melhorar a qualidade no tratamento dos pacientes com AR, porque nos benefícios foi desconsiderado o benefício ao paciente que será atendido?

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

-

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_1076618.pdf	21/03/2018 11:45:36		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	SESA.docx	21/03/2018 11:44:57	Pollane Barbosa Sampaio Buffon	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	termosigilo.docx	21/03/2018 11:34:29	Pollane Barbosa Sampaio Buffon	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	pedidodeautorizacao.docx	21/03/2018 10:57:20	Pollane Barbosa Sampaio Buffon	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Autorizacao.pdf	21/03/2018 10:54:47	Pollane Barbosa Sampaio Buffon	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	21/03/2018 10:52:31	Pollane Barbosa Sampaio Buffon	Aceito

Endereço: Av. Marechal Campos 1468

Bairro: S/N

CEP: 29.040-091

UF: ES

Município: VITÓRIA

Telefone: (27)3335-7211

E-mail: cep.ufes@hotmail.com

UFES - CENTRO DE CIÊNCIAS
DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO ESPÍRITO



Continuação do Parecer: 2.588.728

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoPoliane.docx	21/03/2018 10:51:45	Poliane Barbosa Sampaio Buffon	Aceito
Folha de Rosto	folhadecosto_polliane.docx	21/03/2018 10:17:17	Poliane Barbosa Sampaio Buffon	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

VITÓRIA, 28 de Março de 2018

Assinado por:
Maria Helena Monteiro de Barros Miotto
(Coordenador)

Endereço: Av. Marechal Campos 1458

Bairro: S/N

CEP: 29.040-091

UF: ES Município: VITÓRIA

Telefone: (27)3335-7211

E-mail: cep.ufes@hotmail.com

ANEXO D**CARTA DE AUTORIZAÇÃO DA GERÊNCIA DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA
DO ESPÍRITO SANTO.**

Vitória, 22 de Abril de 2016.

Prezada Senhora,

Em resposta à solicitação feita a esta gerência, autorizamos a pesquisa nas Farmácias Cidadãs Estaduais, considerando o estudo a ser realizado sobre o tratamento de pacientes portadores de Artrite Reumatóide, considerando que a pesquisa será apenas para coletar e analisar dados básicos, não causando nenhuma exposição do paciente.

Atenciosamente,

**LUCIENNE BERMOND FADINI**

Gerente Estadual de Assistência Farmacêutica

À. Sra. VALERIA VALIM

Professora do Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes (HUCAM)

APÊNDICES

APÊNDICE A

TERMO DE CONSETIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO do Objetivo 2

Eu, _____, fui convidado (a) a participar da pesquisa intitulada “**TRAJETÓRIA DE PESSOAS COM ARTRITE REUMATOIDE EM USO DE TERAPIA BIOLÓGICA NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE: ITINERÁRIO TERAPÊUTICO**”, sob a responsabilidade de Poliane Barbosa Sampaio Buffon.

JUSTIFICATIVA

Atualmente há um elevado número de pacientes com AR em uso desta terapia dispensada pela Farmácia Cidadã do estado do Espírito Santo e por isso se torna importante conhecer os caminhos traçados pelo paciente, de forma a compreender o seu universo, suas percepções frente a doença, seus aspectos culturais e sociais, a relação paciente e profissionais de saúde com o intuito de um melhor cuidado a saúde dos pacientes. .

OBJETIVO(S) DA PESQUISA

Analisar o itinerário terapêutico de pacientes com Artrite Reumatoide com histórico de uso de T terapia biológica atendidos no Sistema Único de Saúde do estado do Espírito Santo, ou seja, saber, a partir da fala do (a) senhor (a), os caminhos e dificuldades enfrentadas para buscar os cuidados e orientações em relação à sua doença.

PROCEDIMENTOS

As pessoas com AR que fazem tratamento com terapia biológica serão identificadas a partir do cadastro da Farmácia Cidadã do estado do Espírito Santo. Em seguida, receberão a visita do pesquisador para serem convidadas a participar da pesquisa e, em caso de permissão, será realizado as entrevistas.

DURAÇÃO E LOCAL DA PESQUISA

Será realizado nos meses de Março, abril e maio na Farmácia Cidadã de origem do tratamento, mas cada um dos participantes da pesquisa será entrevistado uma única vez.

RISCOS E DESCONFORTOS

É importante que você saiba que esta pesquisa não interfere de nenhuma forma em seu tratamento e que os riscos de constrangimento e risco de sigilo está garantido por esse Termo de Consentimento Livre e Esclarecimento.

A duração prevista dessa entrevista é de quarenta e cinco minutos, no entanto, o(a) senhor(a) pode solicitar o término da mesma, em caso de desconforto, a qualquer momento. Em se tratando de uma entrevista, durante a mesma, o senhor(a) poderá experimentar sentimentos como vergonha, ansiedade, medo, tristeza ou outros; isso poderá ser contornado com o fim da entrevista, se o senhor(a) considerar necessário. Sendo uma entrevista uma conversa entre duas pessoas, é possível que o senhor(a) toque em assuntos ou segredos de familiares e amigos e que isso não lhe deixe à vontade. Nesse caso, da mesma forma, a entrevista pode ser finalizada, se for de sua vontade, o pesquisador poderá desligar o gravador nesse momento ou excluir o(s) fragmento(s) das falas presentes nas gravações, o que será feito imediatamente e em sua presença. Vale lembrar que todas as informações compartilhadas com o pesquisador serão mantidas em segurança e sigilo, visto que todas as falas serão utilizadas apenas na pesquisa. As suas falas serão identificadas por um codinome – metais ou pedras preciosas -, escolhida pelo senhor(a). Nessa entrevista o(a) senhor(a) tem a total liberdade para falar apenas dos acontecimentos de seu interesse. A qualquer momento o(a) senhor(a) poderá optar a se retirar da pesquisa sem que isso signifique qualquer prejuízo para o senhor.

Rubrica

BENEFÍCIOS

O senhor (a) não receberá benefício direto com essa pesquisa, mas é importante que saiba que a partir desse estudo, poderá ajudar no desenvolvimento local dos protocolos de tratamento vigentes estabelecendo uma base de evidências sobre as quais intervenções posteriores podem contribuir para o aumento da equidade no acesso ao diagnóstico e tratamento, e uma melhor adesão ao tratamento.

GARANTIA DE RECUSA EM PARTICIPAR DA PESQUISA

Entendo que não sou obrigado(a) a participar da pesquisa, podendo deixar de participar dela em qualquer momento de sua execução, sem que haja penalidades ou prejuízos decorrentes da minha recusa.

GARANTIA DE MANUTENÇÃO DO SIGILO E PRIVACIDADE

O pesquisador coletará informações que serão mantidas de forma confidencial, entendo que a minha identidade não será revelada em nenhuma circunstância. Os dados coletados somente poderão ser utilizados em eventos ou publicações científicas.

ESCLARECIMENTO DE DÚVIDAS

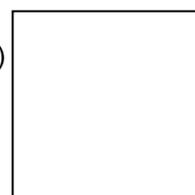
Em caso de dúvidas sobre a pesquisa, eu devo contatar a pesquisadora Poliane Barbosa Sampaio Buffon, no telefone (27) 981533565 ou endereço Rua Vitalino dos Santos Valadares, 290, Residencial Riverside, ap. 1063, Barro Vermelho, Vitória – ES, CEP 29060-180. Também posso contatar Comitê de Ética e Pesquisa do CCS/UFES para resolver dúvidas ou relatar algum problema através do telefone (27) 3335-7211 ou correio: Universidade Federal do Espírito Santo, Comissão de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, Av. Marechal Campos, 1468 – Maruípe, Prédio da Administração do CCS, CEP 29.040-090, Vitória - ES, Brasil.

Declaro que fui verbalmente informado e esclarecido sobre o teor do presente documento, entendendo todos os termos acima expostos, como também, os meus direitos, e que voluntariamente aceito participar deste estudo. Também declaro ter recebido uma cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinada pelo(a) pesquisador(a). Na qualidade de pesquisador responsável pela pesquisa “Analisar o itinerário terapêutico de pacientes com Artrite Reumatoide com histórico de uso de terapia biológica atendidos no Sistema Único de Saúde do estado do Espírito Santo”, eu, Poliane Barbosa Sampaio Buffon, declaro ter cumprido as exigências do(s) item(s) IV.3 e IV.4 da Resolução CNS 466/12, a qual estabelece diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos.

Vitória, ____ de _____ de 2018.

Assinatura do Participante (de acordo) _____

Dedo Polegar (caso não saiba assinar)



APÊNDICE B**Roteiro de Encontro/Narrativa****TRAJETÓRIA DE PESSOAS COM ARTRITE REUMATOIDE EM USO DE TERAPIA BIOLÓGICA NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE: ITINERÁRIO TERAPÊUTICO****PARTE 1:****Caraterísticas do Paciente**

Identificação: _____ Idade: _____ Cor: _____

Escolaridade: _____ Sexo: _____ Religião: _____

Número de moradores na residência: _____

Renda mensal da família (em salários mínimos): _____

Complicações da Artrite Reumatóide: _____

Outras doenças: _____

Tratamento: _____

Terapia Biológica Atual: _____

PARTE 2:**Questão gerativa da entrevista narrativa:**

“Quero que você me conte a história da sua vida a partir de quando soube pelo médico que estava com Artrite Reumatóide. Você pode levar o tempo que for necessário para isso, podendo também dar detalhes, pois tudo que for importante para você, interessa na pesquisa.” (FLICK, 2009).