



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

FABÍOLA BAGATINI

**ESTIMATIVA DOS CUSTOS RELACIONADOS À ARTRITE REUMATÓIDE
EM PACIENTES ATENDIDOS POR MEIO DO COMPONENTE
ESPECIALIZADO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA/MS NA FARMÁCIA
ESCOLA UFSC/PMF, 2008-2010.**

FLORIANÓPOLIS
2010

FABÍOLA BAGATINI

**ESTIMATIVA DOS CUSTOS RELACIONADOS À ARTRITE REUMATÓIDE
EM PACIENTES ATENDIDOS POR MEIO DO COMPONENTE
ESPECIALIZADO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA/MS NA FARMÁCIA
ESCOLA UFSC/PMF, 2008-2010.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmácia - Área de Concentração Fármaco-Medicamento, linha de pesquisa: Garantia da Qualidade de Insumos, Produtos e Serviços Farmacêuticos, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Farmácia.

Orientadora: Profa. Dra. Mareni Rocha Farias

FLORIANÓPOLIS
2010

Bagatini, Fabíola

Estimativa dos custos relacionados à artrite reumatóide em pacientes atendidos por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica/MS na Farmácia Escola UFSC/PMF, 2008-2010./ Fabíola Bagatini. – Florianópolis: UFSC, 2010. 338 p.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Farmácia, 2010.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Mareni Rocha Farias

1.Avaliação Econômica em Saúde; 2.Custo-Doença; 3.Artrite Reumatóide; 4.Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. I.Farias, Mareni Rocha; II.Universidade Federal de Santa Catarina, Programa de Pós-Graduação em Farmácia; III.Título.

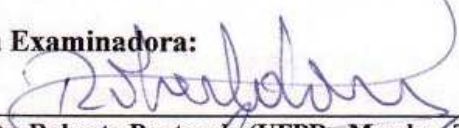
“Estimativa dos custos relacionados à artrite reumatóide em pacientes atendidos por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica/MS na Farmácia Escola UFSC/PMF, em 2008-2010”

POR

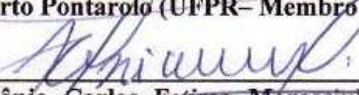
Fabiola Bagatini

Dissertação julgada e aprovada em sua forma final pela Orientadora e membros da Banca Examinadora, composta pelos Professores Doutores:

Banca Examinadora:



Prof. Dr. Roberto Pontarolo (UFPR- Membro Titular)




Prof. Dr. Antônio Carlos Estima Marasciulo (UFSC - Membro Titular)



Prof. Dr. Claudia Maria Oliveira Simões (UFSC - Membro Titular)



Profa. Dra. Marení Rocha Farias (UFSC - Orientadora)


Prof. Dr. Eloi Paulo Schenkel
Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Farmácia da UFSC

Florianópolis, 03 de setembro de 2010.

A Deus, companhia de todas as horas e refúgio nos momentos difíceis, obrigada por me dar força para superar os obstáculos, não me deixando desistir.

Aos meus pais, Cleonice e Valdemar, exemplos perfeitos de pessoas honradas e batalhadoras, dedico este trabalho, em retribuição a todo o carinho, amor e ensinamentos que ajudaram a esculpir o meu caráter. Mãe, pai, se algo sou, é devido a vocês.

Aos pacientes que participaram deste estudo, pois apesar da condição fragilizada, não mediram esforços para colaborar com a realização do mesmo. Guardarei, para sempre, cada um de vocês em minha lembrança e meu coração.

AGRADECIMENTOS

Acredito que são raras as coisas na vida que conquistamos efetivamente sozinhos. Por isso, estas primeiras páginas, e últimas palavras que escrevo neste trabalho, são dedicadas às pessoas com quem convivi durante este período e que foram importantes para o meu aperfeiçoamento pessoal e profissional, sobretudo pela troca de experiências, apoio e incentivo, que muito me auxiliaram a concluir esta etapa.

À Profa. Dra. Marenj, orientadora desta dissertação, agradeço a partilha do conhecimento, a confiança em mim depositada e a compreensão e paciência frente às minhas limitações.

À Diretoria de Assistência Farmacêutica da Secretaria de Saúde do Estado de Santa Catarina (DIAF/SES/SC), pelas informações disponibilizadas e aos amigos que lá fiz: Kárin, Orlando, Lia, Shirley, Adriana, Cleoni, Raquel, Cássila, Roberto, Ricardo e Gianni, por estarem ao meu lado quando esta etapa começou a ser traçada e por me incentivarem a continuar.

Ao Plano de Saúde, principalmente, ao Líder de Custo Assistencial, que compilou e disponibilizou os dados solicitados.

À Diretoria de Benefícios, do Instituto Nacional de Seguro Social (INSS), por confiar na seriedade deste trabalho e fornecer as informações necessárias para a realização dos cálculos de custos.

Às Instituições de Saúde públicas e privadas, que forneceram informações e orientações referentes às administrações de medicamentos e hospitalizações, obrigada pela confiança.

Ao Serviço de Reumatologia do Hospital Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina (HU/UFSC), em especial, ao Dr. Ivânio Alves Pereira e à Dra. Adriana Fontes Zimmermann, pela importante colaboração e pelos valiosos conhecimentos transmitidos. Obrigada pela ajuda fornecida sempre que solicitada.

Aos funcionários dos Serviços de Quimioterapia, Finanças e Faturamento e Arquivo Médico e Estatístico do HU/UFSC, pela gentileza e prestatividade com que exercem suas funções.

À Farmácia Escola UFSC/PMF por disponibilizar o local para a realização do meu estudo e fornecer suporte para a concretização do mesmo.

À “Família Farmácia Escola”: Fabi, Marina, Aline, Fabinho, Karina, Dyego, Nina, Mari, Alexandre, Dani, Helaine, Rosana, Celinha e a todos os estagiários que por ali passaram durante a minha estada, obrigada por me acolherem, por todos os momentos de descontração e alegria que tornaram esta caminhada menos árdua e, principalmente, pela amizade construída. Tenho certeza de que sentirei muitas saudades.

Ao meu noivo Arthur, peço desculpas pelos momentos de ausência necessários para a realização e conclusão deste trabalho e agradeço por todo amor, paciência e incentivo para que eu concluísse mais esta etapa de nossas vidas que vamos construindo juntos.

À minha irmã Fabiana e ao meu cunhado Alexandre, obrigada pelo convívio harmonioso e por sempre estarem ao meu lado durante os bons e maus momentos ao longo desta caminhada.

Ao meu irmão Fábio e meu sobrinho Jonathan, que mesmo distante, sempre torceram pelas minhas conquistas e acreditaram em minha capacidade.

À Tia Maria, pelas orações constantes e pelas palavras serenas de incentivo e fé.

À amiga-irmã Juanna, a qual me acompanha desde a graduação, obrigada por compartilhar não apenas experiências profissionais, mas também a sua preciosa amizade. Sem você, possivelmente, não estaria aqui.

À minha sogra Inaura e à minha cunhada Beatriz, que sempre me incentivaram com palavras positivas e amigas, nos momentos mais difíceis. Obrigada pela compreensão e pelos desabafos.

À Carine Blatt, pelas valiosas sugestões e contribuições para a elaboração desta dissertação.

Ao Bernd, por desvendar os mistérios do Excel.

Ao Leandro Souza, estagiário que me acompanhou durante alguns meses, pelo carinho e dedicação com que realizou a coleta de dados.

Enfim, a todos aqueles que acreditaram em mim e que direta ou indiretamente contribuíram para a realização e sucesso deste trabalho. A todos aqueles que fazem parte da minha vida.

Meus sinceros agradecimentos!

Non, Je Ne Regrette Rien

*“Non, rien de rien,
non, je ne regrette rien.
Ni le bien qu'on m'a fait,
ni le mal, tout ça m'est bien égal.*

*Non, rien de rien,
non, je ne regrette rien,
C'est payé, balayé, oublié,
je me fous du passé.*

*Avec mes souvenirs,
j'ai allumé le feu.
Mes chagrins mes plaisirs,
je n'ai plus besoin d'eux.*

*Balayés mes amours,
avec leurs trémolos.
Balayés pour toujours
je repars à zéro...*

*Non, rien de rien,
non, je ne regrette rien.
Ni le bien qu'on m'a fait,
ni le mal, tout ça m'est bien égal.*

*Non, rien de rien,
non, je ne regrette rien.
Car ma vie, car mes joies,
Pour aujourd'hui
ça commence avec toi”.*

(Canção composta por Michel Vaucaire e Charles Dumont e interpretada pela primeira vez por Edith Piaf¹, em 1960)

¹ Famosa cantora francesa, portadora de artrite reumatóide que procurava expressar em seu canto, claramente, sua trágica história de vida.

RESUMO

BAGATINI, Fabíola. **Estimativa dos custos relacionados à artrite reumatóide em pacientes atendidos por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica/MS na Farmácia Escola UFSC/PMF, 2008-2010.** Programa de Pós-Graduação em Farmácia, UFSC, 2010.

A artrite reumatóide é uma desordem autoimune, de etiologia desconhecida, caracterizada por acometimento poliarticular simétrico progressivo que leva à deformidade e destruição das articulações devido à erosão da cartilagem e do osso. Além disso, pode apresentar sintomas constitucionais e acometimento de outros órgãos, que aumenta a morbidade e a gravidade da doença. É responsável por um impacto econômico significativo, não apenas para os pacientes, familiares e provedores de saúde, mas, também, para a sociedade como um todo. Diante deste contexto, o presente estudo teve como objetivo estimar os custos relacionados à artrite reumatóide, em pacientes atendidos por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica/MS (CEAF) na Farmácia Escola UFSC/PMF, em 2008-2010. De caráter observacional e prospectivo, a pesquisa envolveu 103 pacientes adultos, de ambos os sexos, portadores de artrite reumatóide, residentes no município de Florianópolis e cadastrados no CEAF, para receberem os medicamentos adalimumabe, infliximabe, etanercepte e leflunomida. Os pacientes foram acompanhados, mensalmente, durante um período de 13 meses. Para tanto, fez-se uso de formulários específicos para coleta de dados, referentes à utilização de recursos por portadores de artrite reumatóide. Realizou-se uma avaliação econômica, do tipo estudo de custo-doença adotando a perspectiva da sociedade. Os custos diretos médicos foram estimados, utilizando-se a técnica *micro-costing*, e os custos indiretos por meio do método do capital humano. Os dados coletados foram analisados, com a ajuda do *Microsoft Excel*, 2007. A amostra estudada, em sua maioria, foi constituída por pacientes do sexo feminino (89,7%), com idade superior a 50 anos (70,9%), casados (69,9%), aposentados (43,7%), escolaridade igual ou superior a 11 anos (52,4%), com 10 anos ou mais de doença (55,3%) e beneficiários de plano de saúde (74,8%). O custo direto médico total, durante o período

de estudo, foi de R\$ 2.200.361,47, sendo que 91,4% deste total foram referentes à aquisição de medicamentos, 2,3% às hospitalizações, 2,1% aos exames complementares e 2,0% às consultas médicas. O restante dos componentes, juntos, somou 2,2%. O SUS foi responsável por 70,4% deste total. O custo com medicamentos foi principalmente atribuído à aquisição de medicamentos pertencentes ao grupo terapêutico L04 - Imunossupressores (86,9%), que inclui os agentes biológicos e leflunomida. O custo direto médico total por paciente foi de R\$ 21.362,73. A estimativa dos custos indiretos por paciente foi de R\$ 3.317,80, o que representou 20,2% do produto interno bruto (PIB) *per capita*, estimado com base para o ano de 2009. O custo total estimado para artrite reumatóide sob a perspectiva da sociedade, em 13 meses de acompanhamento, foi de R\$ 24.680,53 por paciente. Deste total, 86,5% representaram os custos diretos médicos e 13,5% os custos indiretos. O presente estudo forneceu dados primários, tidos como fundamentais para a realização de avaliações econômicas completas, envolvendo a artrite e informações referentes ao impacto econômico da doença sobre os serviços de saúde.

PALAVRAS-CHAVE: artrite reumatóide, avaliação econômica em saúde, custo-doença, Componente Especializado da Assistência Farmacêutica/MS.

ABSTRACT

BAGATINI, Fabíola. Estimation of the costs related to rheumatoid arthritis in patients treated through the Specialised Component of Pharmaceutical Assistance/MS at the UFSC/PMF Training Pharmacy, 2008-2010. Post-Graduate Programme in Pharmacy, UFSC, 2010.

Rheumatoid arthritis is an autoimmune disorder of unknown aetiology, characterised by progressive symmetrical polyarticular involvement that leads to the deformity and destruction of the joints due to erosion of cartilage and bone. In addition, constitutional symptoms and involvement of other organs may be present, which increases the morbidity and gravity of the disease. It has a significant economic impact, not only on patients, family members and health care providers, but also on society as a whole. In this context, the objective of the present study was to estimate the costs related to rheumatoid arthritis in patients treated through the Specialised Component of Pharmaceutical Assistance/MS (CEAF) at the UFSC/PMF Training Pharmacy, in 2008-2010. This was an observational and prospective study involving 103 adult patients, of both sexes, with rheumatoid arthritis, resident in the municipality of Florianópolis and registered in the CEAF to receive the medicines adalimumab, infliximab, etanercept and leflunomide. The patients were monitored every month over a period of 13 months. This was achieved through specific forms for the collection of data concerning the use of resources by patients with rheumatoid arthritis. An economic assessment of the cost-of-illness type was carried out, taking the perspective of society. The direct medical costs were estimated using the technique of micro-costing, with the indirect costs calculated by the human capital method. The data collected were analysed using Microsoft Excel 2007. The majority of the sample studied was female (89.7%), aged over 50 years (70.9%), married (69.9%), retired (43.7%), with 11 years or more of formal education (52.4%), a history of the disease of 10 years or more (55.3%) and receiving benefits from a health care plan (74.8%). The total direct medical cost during the period of the study was R\$ 2,200,361.47, with 91.4% of this total being concerned with the purchase of medicines, 2.3% hospital admissions, 2.1% complementary examinations and 2.0% medical consultations. The remaining components totalled 2.2%. The

public health service was responsible for 70.4% of this total. Spending on medicines was mainly attributed to the purchase of medicines belonging to the L04 therapeutic group – Immunosuppressants (86.9%), which includes biological agents and leflunomide. The total direct medical cost per patient was R\$ 21,362.73. The estimated indirect cost per patient was R\$ 3,317.80, which represented 20.2% of the *per capita* gross domestic product (GDP), estimated based on the year 2009. The estimated total cost of rheumatoid arthritis from the perspective of society, over 13 months of monitoring, was R\$ 24,680.53 per patient. Of this total, 86.5% represented direct medical costs and 13.5% indirect costs. The present study provided primary data considered fundamental for a complete economic assessment of arthritis, and information concerning the economic impact of the disease on health services.

KEY WORDS: rheumatoid arthritis, economic assessment in health, cost-of-illness, Specialised Component of Pharmaceutical Assistance/MS.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - A. articulação normal B. articulação com AR.....	47
Figura 2 - Patogênese da artrite reumatóide.....	49
Figura 3 - Exemplo de envolvimento articular na artrite reumatóide. .	51
Figura 4 - Agentes biológicos empregados na terapêutica da AR.....	66
Figura 5 - Linha de cuidado para a artrite reumatóide.	81
Figura 6 - Diferenças conceituais entre custo, preço e gasto.	91
Figura 7 - Representação esquemática da amostra de pacientes incluídos no estudo.	106
Figura 8 - Organograma caracterizando a amostra dos pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, acompanhados durante o período de 13 meses (2008-2010).	121
Figura 9 - Esquemas terapêuticos utilizados pelos pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, acompanhados durante o período de 13 meses (2008-2010).	123
Figura 10 - Organograma descrevendo os esquemas terapêuticos, relacionados ao etanercepte, utilizados pelos pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, acompanhados durante o período de 13 meses (2008-2010).	124
Figura 11 - Organograma descrevendo os esquemas terapêuticos, relacionados ao adalimumabe, utilizados pelos pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, acompanhados durante o período de 13 meses (2008-2010).	125
Figura 12 - Organograma descrevendo os esquemas terapêuticos, relacionados ao infliximabe, utilizados pelos pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, acompanhados durante o período de 13 meses (2008-2010).	126
Figura 13 - Organograma descrevendo os esquemas terapêuticos, relacionados ao leflunomida, utilizados pelos pacientes em tratamento	

para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, acompanhados durante o período de 13 meses (2008-2010). Fonte: Elaborada por Bagatini, a partir da pesquisa (2010)..... 127

Figura 14 - Organograma descrevendo o perfil dos medicamentos utilizados pelos pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, acompanhados durante o período de 13 meses (2008-2010)..... 128

Figura 15 - Custo total com a aquisição de medicamentos utilizados pelos pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, acompanhados durante o período de 13 meses (2008-2010), conforme a fonte pagadora (Custo total = R\$ 2.011.943,91). 129

Figura 16 - Organograma esquematizando os custo com medicamentos para o tratamento para AR utilizados pelos pacientes cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010), conforme fonte pagadora. 131

Figura 17 - Custo e número de pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010), distribuídos conforme os medicamentos pertencentes ao grupo terapêutico L04 e fonte pagadora (Custo total = R\$ 1.749.052,79). 132

Figura 18 - Organograma descrevendo o perfil das administrações de medicamentos parenterais realizadas pelos pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010)..... 145

Figura 19 - Custo total com administração de medicamentos parenterais utilizados por pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010), conforme fonte pagadora (Custo total = R\$ 18.704,83). 148

Figura 20 - Organograma descrevendo o perfil das consultas médicas realizadas pelos pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010)..... 153

Figura 21 - Custo total de consultas médicas realizadas pelos pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010), conforme fonte pagadora (Custo total = R\$ 43.818,59).....	154
Figura 22 - Número e custo com consultas médicas distribuídos por paciente em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010) (N=103 pacientes).....	155
Figura 23 - Porcentagem do número de consultas médicas realizadas pelos pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010), distribuída conforme especialidade médica (N=696 consultas médicas).....	156
Figura 24 - Organograma esquematizando os custos com consultas médicas realizadas pelos pacientes em tratamento para artrite reumatóide utilizados pelos pacientes cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010), conforme fonte pagadora.....	157
Figura 25 - Número de pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010), distribuída conforme fonte pagadora das consultas com o médico reumatologista (N=103 pacientes).....	158
Figura 26 - Organograma descrevendo o perfil das urgências médicas procuradas pelos pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010).....	160
Figura 27 - Porcentagem dos motivos de procura por urgências médicas pelos pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010) (N=72 urgências médicas).....	161
Figura 28 - Custo total com urgências médicas procuradas pelos pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010), conforme fonte pagadora (Custo total = R\$ 2.037,80).....	162

Figura 29 - Organograma descrevendo o perfil das terapias físicas realizadas pelos pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010).....	164
Figura 30 - Número de pacientes em tratamento para artrite reumatóide, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010), distribuído conforme terapia física realizada e fonte pagadora (N=20 pacientes).	165
Figura 31 - Número de sessões de terapias físicas realizadas pelos pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010), distribuídos conforme terapia física, paciente e fonte pagadora.....	166
Figura 32 - Custo total com terapias físicas realizadas por pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010), conforme fonte pagadora (Custo total = R\$ 15.450,37).....	167
Figura 33 - Organograma descrevendo o perfil das atividades físicas realizadas pelos pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010).....	169
Figura 34 - Custo e número de pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010), distribuído conforme atividades físicas realizadas e fonte pagadora (N = 31 pacientes e Custo total = R\$ 11.688,80).....	170
Figura 35 - Custo total com atividades físicas realizadas por pacientes em tratamento para artrite reumatóide, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010), conforme fonte pagadora (Custo total = R\$ 11.688,80).....	171
Figura 36 - Organograma descrevendo o perfil dos exames realizados pelos pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010).	173

- Figura 37** - Custo e número de pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010), distribuído conforme grupo de exames realizados e fonte pagadora (N=3.642 exames e Custo total = R\$ 45.974,24). 174
- Figura 38** - Custo total com exames complementares realizadas por pacientes em tratamento para artrite reumatóide, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010), conforme fonte pagadora (Custo total = R\$ 45.974,24). 176
- Figura 39** - Porcentagem dos motivos de hospitalizações dos pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010) (N=13 hospitalizações). 183
- Figura 40** - Custo total com hospitalizações dos pacientes em tratamento para artrite reumatóide, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010), conforme fonte pagadora (Custo total = R\$ 50.742,93). 184
- Figura 41** - Contribuição dos diferentes componentes no custo direto médico total dos pacientes em tratamento para artrite reumatóide, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010) (Custo total = R\$ 2.200.361,47). 187
- Figura 42** - Custo direto médico total dos pacientes em tratamento para artrite reumatóide, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010), conforme fonte pagadora (Custo total = R\$ 2.200.361,47). 187

LISTA DE QUADROS

- Quadro 1** - Componentes recomendados para elaboração de uma avaliação econômica em saúde..... 90
- Quadro 2** - Medicamentos utilizados no tratamento da AR, em pacientes cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010), distribuídos conforme grupo terapêutico, número de pacientes, custo e fonte pagadora. 137
- Quadro 3** - Número de pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, que necessitaram de medicamentos parenterais e as respectivas fontes pagadoras das administrações, durante o período de 13 meses (2008-2010). 147
- Quadro 4** - Número de pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, distribuídos conforme fonte pagadora e o tipo de exame realizado, durante o período de 13 meses (2008-2010). 175
- Quadro 5** - Distribuição das hospitalizações dos pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010), conforme paciente, motivo, fonte pagadora, diária e custo. 185
- Quadro 6** - Informações referentes aos benefícios espécie B31 e B32 concedidos pela Gerência Executiva de Florianópolis/SC, com diagnóstico principal de AR (CID10 M05 e M06). 186
- Quadro 7** - Custo direto médico por paciente em tratamento para AR, cadastrado no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010), distribuído conforme seus componentes e respectivas classificações e fonte pagadora. 190

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** - Gasto federal e estadual do SUS com Medicamentos de Dispensação Excepcional nas Secretarias Estaduais de Saúde de 2002 a 2008, em reais..... 78
- Tabela 2** - Custo total dos medicamentos utilizados pelos pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010), conforme grupo terapêutico, número de pacientes, fonte pagadora e custos. . 134
- Tabela 3** - Número e custo das administrações de medicamentos parenterais realizadas pelos pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010), conforme via de administração e fonte pagadora. 146
- Tabela 4** - Distribuição do número total de administrações de medicamentos intravenosos realizadas pelos pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010), conforme ATC, número de pacientes, fonte pagadora e custo..... 149
- Tabela 5** - Distribuição do número total de administrações de medicamentos subcutâneos realizadas pelos pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010), conforme ATC, número de pacientes, fonte pagadora e custo..... 150
- Tabela 6** - Distribuição do número total de administrações de medicamentos intramusculares realizadas pelos pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010), conforme ATC, número de pacientes, fonte pagadora e custo..... 151
- Tabela 7** - Distribuição do número total de administrações de medicamentos intra-articulares realizadas pelos pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010), conforme ATC, número de pacientes, fonte pagadora e custo..... 152

Tabela 8 - Distribuição do número total de consultas médicas realizadas pelos pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010), conforme número de pacientes, especialidade médica, fonte pagadora e custo..... 159

Tabela 9 - Distribuição do número total de urgências médicas procuradas pelos pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010), conforme motivo, número de pacientes, fonte pagadora e custo..... 163

Tabela 10 - Distribuição das terapias físicas realizadas pelos pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010), conforme número de pacientes, fonte pagadora e custo..... 168

Tabela 11 - Distribuição das atividades físicas realizadas pelos pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010), conforme número de pacientes, fonte pagadora e custo..... 172

Tabela 12 - Distribuição dos exames laboratoriais realizados pelos pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010), conforme número de pacientes, fonte pagadora e custo. 177

Tabela 13 - Distribuição dos exames de imagem realizados pelos pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010), conforme número de pacientes, fonte pagadora e custo. 179

Tabela 14 - Distribuição dos exames oftalmológicos realizados pelos pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010), conforme número de pacientes, fonte pagadora e custo. 181

Tabela 15 - Distribuição de outros tipos de exames realizados pelos pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010), conforme número de pacientes, fonte pagadora e custo. 182

Tabela 16 - Custo direto médico total, referente aos 103 pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010), distribuído conforme seus componentes e fonte pagadora. 189

Tabela 17 - Custo direto médico por paciente em tratamento para AR, cadastrado no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010), distribuído conforme seus componentes e fonte pagadora..... 192

Tabela 18 - Custo total por paciente em tratamento para AR, cadastrado no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010), distribuído conforme categorias de custos e fonte pagadora..... 193

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ABC	<i>Activity-Based Costing</i>
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
AINE	Anti-inflamatório Não Esteróide
AntiCCP	Anticorpo Anti-peptídeo Citrulinado Cíclico
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
APAC	Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade/Custo
APC	Células Apresentadoras de Antígenos
AR	Artrite Reumatóide
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification</i>
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CBHPM	Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos
CCOHTA	<i>Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment</i>
CCTI/MS	Conselho de Ciência, Tecnologia e Inovação do Ministério da Saúde
CEAF	Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
CEME	Central de Medicamentos
CID-10	Classificação Internacional de Doenças – 10ª edição
CITEC	Comissão para Incorporação de Tecnologias
CMDE	Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional
CONASEMS	Conselho Nacional de Secretários Municipais de Saúde
CONASS	Conselho Nacional de Secretários de Saúde
COX-2	Ciclooxigenase-2
CPG	Comissão para Elaboração da Política de Gestão Tecnológica
CPF	Cadastro de Pessoa Física
CTLA-4	Antígeno 4 do Linfócito T Citotóxico
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde

DIAF/SES/SC	Diretoria de Assistência Farmacêutica/Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina/Santa Catarina
DRGs	<i>Diagnosis-Related Groups</i>
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
Fc	Fração Constante
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FR	Fator Reumatóide
GAP	Guia de Autorização de Procedimento
GM	Gabinete Ministerial
GT ATS	Grupo de Trabalho Permanente de Avaliação de Tecnologias em Saúde
HLA	Antígeno Leucocitário Humano
HU	Hospital Universitário
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ICMS	Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Prestação de Serviços
IgG	Imunoglobulina do tipo G
IL	Interleucina
INAMPS	Instituto Nacional de Assistência Médica da Previdência Social
INF γ	Interferon γ
INSS	Instituto Nacional de Seguro Social
ISPOR	<i>International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research</i>
LME	Laudo para Solicitação/Autorização de Medicamentos de Dispensação Excepcional e Estratégicos
MEC	Ministério da Educação e da Cultura
MEDEXP	Sistema de Gerenciamento dos Medicamentos Excepcionais
MHC	Complexo de Histocompatibilidade Maior
MMCD	Medicamento Modificador do Curso da Doença
MPAS	Ministério de Estado da Previdência e Assistência Social
MS	Ministério da Saúde
NICE	<i>National Institute for Clinical Excellence</i>
NOB	Norma Operacional Básica
PAB	Piso de Atenção Básica

PCDTs	Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
PCR	Proteína C Reativa
PIB	Produto Interno Bruto
PMC	Preço Máximo ao Consumidor
PMF	Prefeitura Municipal de Florianópolis
PNAD	Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílio
PPD	Intradermoreação com Derivado Protéico Purificado
PSF	Programa Saúde da Família
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos
RIPSA	Rede Interagencial de Informações para a Saúde
SAS	Secretaria de Assistência à Saúde
SB	Saúde Bucal
SC	Santa Catarina
SCTIE	Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos
SME	Solicitação de Medicamentos Excepcionais
SIA	Sistema de Informações Ambulatoriais do Sistema Único de Saúde
SIH	Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde
SISMEDEX	Sistema de Gerenciamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF α	Fator de Necrose Tumoral α
TNFR2/p75	Receptor 2 do Fator de Necrose Tumoral α /p75
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina
VHS	Velocidade de Hemossedimentação

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	35
2	OBJETIVOS	39
2.1	Objetivo Geral	41
2.2	Objetivos Específicos	41
3	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	43
3.1	Artrite Reumatóide	45
3.1.1	Epidemiologia	45
3.1.2	Etiologia	45
3.1.3	Fisiopatologia	47
3.1.4	Aspectos Clínicos.....	50
3.1.5	Diagnóstico.....	53
3.1.6	Tratamento	55
3.1.6.1	<i>Tratamento Não Farmacológico</i>	56
3.1.6.2	<i>Tratamento Farmacológico</i>	57
3.1.6.2.1	<i>Analgésicos</i>	58
3.1.6.2.2	<i>Anti-inflamatórios não esteróides</i>	58
3.1.6.2.3	<i>Corticosteróides</i>	59
3.1.6.2.4	<i>Medicamentos Modificadores do Curso da Doença (MMCDs)</i>	60
3.1.6.2.4.1	<i>Antimaláricos</i>	60
3.1.6.2.4.2	<i>Sulfassalazina</i>	60
3.1.6.2.4.3	<i>Metotrexato de sódio</i>	61
3.1.6.2.4.4	<i>Leflunomida</i>	63
3.1.6.2.4.5	<i>Ciclosporina</i>	64
3.1.6.2.5	<i>Agentes Biológicos</i>	64
3.1.6.2.5.1	<i>Antagonistas de TNFα</i>	65
3.1.6.2.5.2	<i>Antagonistas de IL-1</i>	70
3.1.6.2.5.3	<i>Anticorpos anticélulas B</i>	71
3.1.6.2.5.4	<i>Moduladores da coestimulação de células</i>	72
3.2	Componente Especializado da Assistência Farmacêutica 73	
3.2.1	Programa de Medicamentos Excepcionais	73
3.2.1.1	<i>Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional</i>	77
3.2.1.2	<i>Componente Especializado da Assistência Farmacêutica</i> 79	
3.2.1.3	<i>Componente Especializado da Assistência Farmacêutica em Santa Catarina</i>	81

3.3	Avaliação Econômica em Saúde	83
3.3.1	Diretrizes Metodológicas Recomendadas para Estudos de Avaliação Econômica em Saúde	87
3.3.1.1	Quantificação e Custeio de Recursos	89
3.3.1.1.1	<i>Categorias de Custos</i>	91
3.3.1.1.2	<i>Fundamentos Teóricos</i>	92
3.3.1.1.3	<i>Metodologias de Custeio</i>	94
3.3.1.1.4	<i>Variabilidade Metodológica em Estimativas de Custos</i>	99
4	ASPECTOS METODOLÓGICOS	103
4.1	Descrição do Estudo	105
4.1.1	Universo	105
4.1.2	População Alvo	105
4.1.3	Amostra	105
4.1.4	Caracterização do Problema	107
4.1.5	Delineamento	107
4.1.6	Local	107
4.1.7	Tipo de Análise	107
4.1.8	Perspectiva	107
4.1.9	Aspectos Éticos	108
4.2	Procedimentos para Coleta de Dados	108
4.2.1	Recrutamento de Pacientes	108
4.2.2	Revisão Bibliográfica	108
4.2.3	Instrumentos Utilizados	109
4.2.4	Coleta de Dados	110
4.3	Análise dos Dados	111
4.3.1	Identificação dos Custos Relevantes	112
4.3.2	Mensuração dos Recursos Consumidos	113
4.3.3	Valoração dos Recursos Consumidos	114
4.3.3.1	<i>Custos Diretos Médicos</i>	114
4.3.3.2	<i>Custos Indiretos</i>	117
4.3.4	Quantificação dos Recursos Consumidos	117
5	RESULTADOS	119
5.1	Custos Diretos Médicos	128
5.1.1	Medicamentos	128
5.1.2	Administrações de Medicamentos Parenterais	145
5.1.3	Consultas Médicas	153
5.1.4	Urgências Médicas	160
5.1.5	Terapias Físicas	164

5.1.6	Atividades Físicas	169
5.1.7	Exames Complementares	173
5.1.8	Hospitalizações	183
5.2	Custos Indiretos	186
5.3	Custos Totais	186
6	DISCUSSÃO.....	195
6.1	Considerações sobre o Estudo.....	197
6.2	Perfil da Amostra	199
6.3	Esquemas Terapêuticos Utilizados.....	201
6.4	Custos Diretos Médicos	202
6.5	Custos Indiretos	212
6.6	Custos Totais	213
7	CONCLUSÕES.....	217
8	PERSPECTIVAS.....	223
9	REFERÊNCIAS.....	227
10	APÊNDICES.....	267
11	ANEXOS.....	335

1 INTRODUÇÃO

A artrite reumatóide (AR) é uma doença inflamatória crônica, de caráter autoimune, caracterizada por acometimento poliarticular simétrico progressivo e, em alguns casos, sintomas extra-articulares (ROBBINS; COTRAN, 2005; PINTO; MIGUEL; REZENDE, 2006; VENABLES; MAINI, 2008). O envolvimento da membrana sinovial, com posterior erosão óssea e destruição articular, frequentemente leva a um quadro grave, que determina deformidades nas articulações e incapacidade funcional do indivíduo. Além disso, a presença de sintomas constitucionais e o acometimento de outros órgãos atestam tratar-se de doença sistêmica (HARRIS JUNIOR, 2005).

A artrite reumatóide é responsável por um impacto econômico significativo, não apenas para os pacientes e seus familiares, mas também para a sociedade como um todo (KAVANAUGH, 2007). Nos Estados Unidos, os indivíduos com a doença têm três vezes mais custos diretos médicos, índice de hospitalização duas vezes maior, e índice de incapacidade laboral dez vezes a mais que uma população com a mesma idade e sexo (THE AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY, 2002).

A dor e as deformidades articulares resultantes do processo inflamatório crônico na doença não controlada frequentemente resultam em incapacidade funcional: estima-se que apenas 40% dos pacientes são capazes de trabalhar depois de 15 anos do diagnóstico (KVIEN, 2004; CARVALHO JUNIOR *et al.*, 2009). Além da morbidade associada, há aumento de mortalidade, pois os pacientes acometidos apresentam expectativa de vida inferior à da população em geral (ALAMANOS; DROSOS, 2005; PEREIRA, 2007; SMOLEN; ALETAHA, 2008; GABRIEL, 2008).

Normalmente, os maiores responsáveis pelos custos diretos da artrite reumatóide são os referentes a hospitalizações (COOPER, 2000; RAT; BOISSIER, 2004). No entanto, o alto custo dos tratamentos farmacológicos pode tornar a medicação o maior responsável por estes custos (MICHAUD *et al.*, 2003; KAVANAUGH, 2006; MORA *et al.*, 2009). Os custos indiretos estão frequentemente, relacionados à abstinência laboral, à perda de produtividade e à aposentadoria precoce; e como a doença afeta principalmente pacientes em idade laboral produtiva, estes custos podem ser substancialmente maiores que os custos diretos (BLOM; VAN RIEL, 2007; AZEVEDO; CICONELLI; FERRAZ, 2008). A incapacidade funcional está fortemente correlacionada aos custos diretos e indiretos e a duração da doença torna-se também um dos

determinantes destes custos (RAT; BOISSIER, 2004; KAVANAUCH, 2006). O tratamento adequado com terapias intensivas, incluindo a combinação de agentes anticitocinas e medicamentos modificadores do curso da doença (MMCDs), tem o potencial de diminuir custos, especialmente em longo prazo, prevenindo cirurgias ortopédicas, hospitalizações e incapacidade laboral (BLOM; VAN RIEL, 2007).

Em países como o Brasil, marcado por ênfase progressiva nas doenças crônico-degenerativas como causas de agravos à população, começa a haver uma maior preocupação com doenças crônicas, como a artrite reumatóide, e os custos associados para o sistema de saúde (CARVALHO JUNIOR *et al.*, 2009; CHERMONT *et al.*, 2008).

Os gastos crescentes com doenças crônicas têm sido atribuídos não apenas ao envelhecimento populacional e à transição epidemiológica, mas também ao desenvolvimento e incorporação de novas tecnologias diagnósticas e terapêuticas (AZEVEDO; CICONELLI; FERRAZ, 2005; ARAÚJO, 2010). A estimativa dos custos das doenças crônicas e da implementação de sistemática de atendimento aos pacientes que padecem destas enfermidades são componentes fundamentais na gestão dos serviços de saúde (GOLD *et al.*, 1996; ARAÚJO, 2010). Neste contexto, as avaliações econômicas em saúde podem ser uma ferramenta útil para a mensuração dos custos, planejamento em saúde e execuções de ações que minimizem o impacto econômico destas doenças.

É importante enfatizar a escassez de avaliações econômicas em saúde no Brasil. A maioria dos estudos é realizada com dados dos sistemas americano, canadense ou de países europeus (LINDNER; FARIAS; MARASCIULO, 2008). Além disso, a generalização de resultados, na maioria das vezes, é difícil de ser realizada, pois fornece uma estimativa distorcida da realidade, devido, principalmente, às diferenças socioeconômicas e políticas entre os países. Assim, os poucos registros sobre os custos associados à artrite reumatóide, provenientes de dados primários, e a importância deste tipo de informação, para a realização de avaliações econômicas em saúde, sob diferentes perspectivas, foram importantes fatores que motivaram a realização deste trabalho.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Estimar os custos relacionados à artrite reumatóide, em pacientes atendidos por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica do Bloco de Financiamento da Assistência Farmacêutica (Portaria GM/MS n. 2.981/2009) na Farmácia Escola UFSC/PMF, em 2008-2010.

2.2 Objetivos Específicos

- Descrever o perfil dos pacientes com o diagnóstico de artrite reumatóide (CID-10 M05 e M06²), atendidos por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica/MS na Farmácia Escola UFSC/PMF;
- Otimizar e elaborar formulários para o acompanhamento dos pacientes portadores de artrite reumatóide;
- Acompanhar mensalmente os pacientes com artrite reumatóide atendidos na Farmácia Escola UFSC/PMF, por um período de treze meses;
- Identificar, mensurar e valorar os custos diretos médicos relacionados à artrite reumatóide durante o período de treze meses;
- Identificar as principais fontes pagadoras e qual a sua participação nos custos diretos médicos;
- Estimar os custos diretos médicos e indiretos da artrite reumatóide sob a perspectiva da sociedade.

² CID-10 – 10ª Revisão da Classificação Internacional de Doenças, passou a ser denominada como Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde. M05 - Artrite reumatóide soro-positiva; M06 - Artrite reumatóide soro-negativa.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Artrite Reumatóide

3.1.1 Epidemiologia

Estima-se que 1-3% da população mundial é acometida pela artrite reumatóide e que as mulheres são de três a quatro vezes mais afetadas do que os homens (PARADOWSKA *et al.*, 2007; OMS, 2010a). A doença manifesta-se, geralmente, entre os 30 e 50 anos de idade, mas nenhum grupo etário está imune (OMS, 2010a).

A prevalência da artrite reumatóide varia de acordo com características étnicas da população, entre 0,1% em camponeses africanos até aproximadamente 5% em populações indígenas Tlingit, Yakima, Pima e Chippewa (FERUCCI; TEMPLIN; LANIER, 2005). No Brasil, um estudo multicêntrico realizado por Marques e colaboradores (1993) verificou a prevalência da artrite reumatóide variando de 0,2% a 1% e, alguns anos mais tarde, Senna e colaboradores (2004) estimaram-na em 0,46%.

3.1.2 Etiologia

A artrite reumatóide é uma doença de patogênese complexa e multifatorial, resultante da interação de fatores hormonais, ambientais e imunológicos, que atuam em conjunto sobre indivíduos geneticamente suscetíveis. O efeito isolado de tais fatores não induz à doença, mas a superposição deles é determinante para o seu desenvolvimento (KLARESKOG; WEDREN; ALFREDSSON, 2009).

Atribui-se 60% à contribuição genética para o risco de desenvolver artrite reumatóide, sendo forte sua associação com a positividade do anticorpo antipeptídeo citrulinado cíclico (antiCCP) (TURESSON; MATTESON, 2006). Estudos conduzidos em diversas populações apontam correlação com os genes do antígeno leucocitário humano (HLA), presente no complexo de histocompatibilidade maior (MHC), particularmente para os alelos HLA-DRB1, incluindo DR1, DR4 e DR14 (TURESSON; MATTESON, 2006; DELGADO-VEGA; ANAYA, 2007). Os alelos HLA-DRB1 estão fortemente relacionados à suscetibilidade em pacientes de ascendência europeia e afro-americanos, bem como ao desenvolvimento de formas mais graves da doença (HUGHES *et al.*, 2008). Porém, esta associação não foi observada na população

japonesa, o que ressalta a importância de se considerar as características étnicas das populações (SHIOZAWA; HAYASHI; TSUKAMOTO, 1998).

Embora a artrite reumatóide seja reconhecida como uma doença predominantemente feminina, as razões para as diferenças sexuais relacionadas à suscetibilidade e ao desenvolvimento da doença são pouco claras (WALITT *et al.*, 2008; SOKKA *et al.*, 2009; VAN VOLLENHOVEN, 2009).

O estradiol pode influenciar na diminuição da apoptose e função de células imunológicas, bem como na expressão de citocinas pró-inflamatórias, suprimindo a resposta imunológica (KRAMER; KRAMER; GUAN, 2004). Já o efeito do estrógeno exógeno sobre a remissão e o fenótipo da artrite reumatóide apresenta resultados contraditórios (D'ELIA *et al.*, 2003; WALITT *et al.*, 2008).

A relação entre o consumo de tabaco e maior susceptibilidade ao desenvolvimento da doença em pacientes HLA-DRB1 positivos, é bem documentada na literatura (PEREIRA, 2007; MICHOU *et al.*, 2008, BAKA; BUZÁS; NAGY, 2009). Além disso, o tabagismo também está associado à severidade da doença, manifestação extra-articular e presença do fator reumatóide (FR) (BAKA; BUZÁS; NAGY, 2009; YOUNG; KODURI, 2007). Klareskog e colaboradores (2006) demonstraram que, em pacientes portadores do HLA-DRB1, o cigarro acelera reações de citrulinização em proteínas pulmonares, o que dispara reações imunológicas específicas, com a produção de neoantígenos e consequente autoimunidade. Em contrapartida, substâncias que compõem a fumaça do cigarro podem agir como adjuvantes, desencadeando a resposta imunológica inata (LORENTZEN *et al.*, 1998; WILDER *et al.*, 1999).

Alguns estudos propõem a correlação entre a presença de infecções e o desenvolvimento da artrite reumatóide, por meio de mecanismos de mimetismo molecular. Entre os agentes infecciosos sugeridos cabe destacar o parvovírus, o vírus da rubéola, o vírus Epstein-Barr, *Borrelia burgdorferimais* e *Proteus mirabilis* (ALAMANOS; DROSOS, 2005; COSTENBADER; KARLSON, 2006; TOUSSIROU; ROUDIER, 2008).

Diversos outros fatores ambientais, como o estresse, deficiência de vitamina D e determinadas vacinas também foram descritos como possíveis fatores etiológicos (JORGENSEN *et al.*, 2008; LIAO; ALFREDSSON; KARLSON, 2009).

3.1.3 Fisiopatologia

A membrana sinovial é uma estrutura que reveste a parede interna da cápsula fibrosa, que envolve a articulação, e cuja função é produzir o líquido sinovial, que nutre a cartilagem e lubrifica a sua superfície, o que permite o movimento normal da articulação. Em condições normais ela é composta pela *camada íntima*, com uma a duas camadas celulares de espessura, que repousa sobre uma camada de tecido conjuntivo frouxo altamente vascularizada e inervada, denominada *camada subíntima*.

Na camada íntima são encontrados dois tipos celulares: os sinoviócitos do tipo A ou M semelhantes aos macrófagos, cuja função principal é a fagocitose, e os sinoviócitos do tipo B ou F semelhantes aos fibroblastos, responsáveis pela síntese de proteínas da matriz extracelular, tais como colágeno, fibronectina, ácido hialurônico além de outras moléculas que facilitam a lubrificação e funcionamento da superfície cartilaginosa.

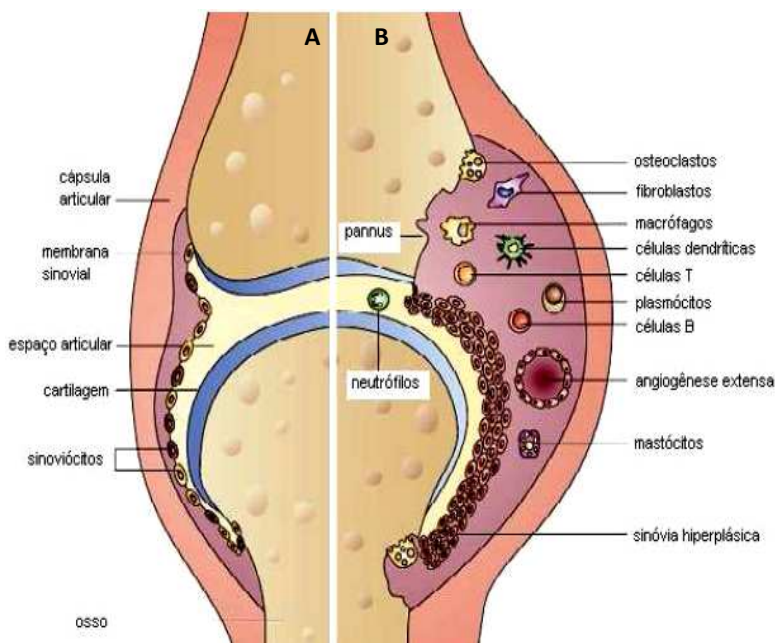


Figura 1 - A. articulação normal B. articulação com AR.

Fonte: Cavalheiro (2009).

Os primeiros focos inflamatórios da doença ocorrem na membrana sinovial, em decorrência de um processo complexo e dinâmico, que envolve a sinalização molecular por meio de quimiocinas, moléculas de adesão, citocinas e fatores de crescimento, em conjunto com eventos celulares, tais como: apoptose, proliferação e migração celular. A proliferação de sinoviócitos proporciona hiperplasia da camada íntima, a principal fonte de citocinas pró-inflamatórias e proteases, que se adere e cresce sobre a superfície articular, formando o *pannus*, característico da artrite reumatóide (FIRESTEIN, 2003). O *pannus* pode promover a destruição irreversível da cartilagem e a erosão do osso subcondral (BRENOL *et al.*, 2007) (Figura 1).

A Figura 2 ilustra as diferentes vias envolvidas no processo de patogênese da artrite reumatóide.

As células endoteliais sob estímulo de citocinas e quimiocinas expressam em sua superfície moléculas de adesão que facilitam a entrada de diferentes tipos celulares na membrana sinovial.

Peptídeos artritogênicos, derivados de proteínas exógenas, endógenas ou ambos, são apresentados às células T por meio de células apresentadoras de antígenos (APCs), tais como: células dendríticas, macrófagos/monócitos ou células B ativadas. No entanto, para as células T tornarem-se completamente ativadas há necessidade de um segundo estímulo, que é realizado por meio da ligação entre uma molécula coestimulatória (CD80 ou CD86), presente na APC, e seu respectivo receptor, expressado nas células T (CD28).

As células T ativadas produzem uma variedade de linfocinas, incluindo interleucina (IL)-2 e interferon- γ (INF- γ), que induzem a ativação dos macrófagos, células B, fibroblastos e osteoclastos.

As células B expressam moléculas de superfície, especialmente receptores de antígenos, imunoglobulinas e antígenos de diferenciação, tais como: CD20 e CD22. Elas se diferenciam em células plasmáticas, que secretam anticorpos, incluindo autoanticorpos, como o fator reumatóide, antipeptídeos citulinados ou autoantígenos de 33kDa.

Os macrófagos ativados expressam citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral- α (TNF α), IL-1 e a IL-6. Os altos níveis de TNF α encontrados na artrite reumatóide são resultantes da sua produção por outras fontes, além dos macrófagos ativados, que

incluem as células B e T, a formação de imunocomplexos via receptores Fc e a ativação do complemento. Seus principais efeitos são a liberação de outras citocinas, incluindo IL-1, metaloproteínas pelos sinoviócitos do tipo fibroblastos, diminuição da síntese de proteoglicanos pelos condrócitos, além da promoção da diferenciação de monócitos em osteoclastos. A IL-1 contribui de várias maneiras para a inflamação característica da doença, entre elas, proporciona o aumento na síntese de IL-6, quimiocinas, prostaglandinas e colagenases.

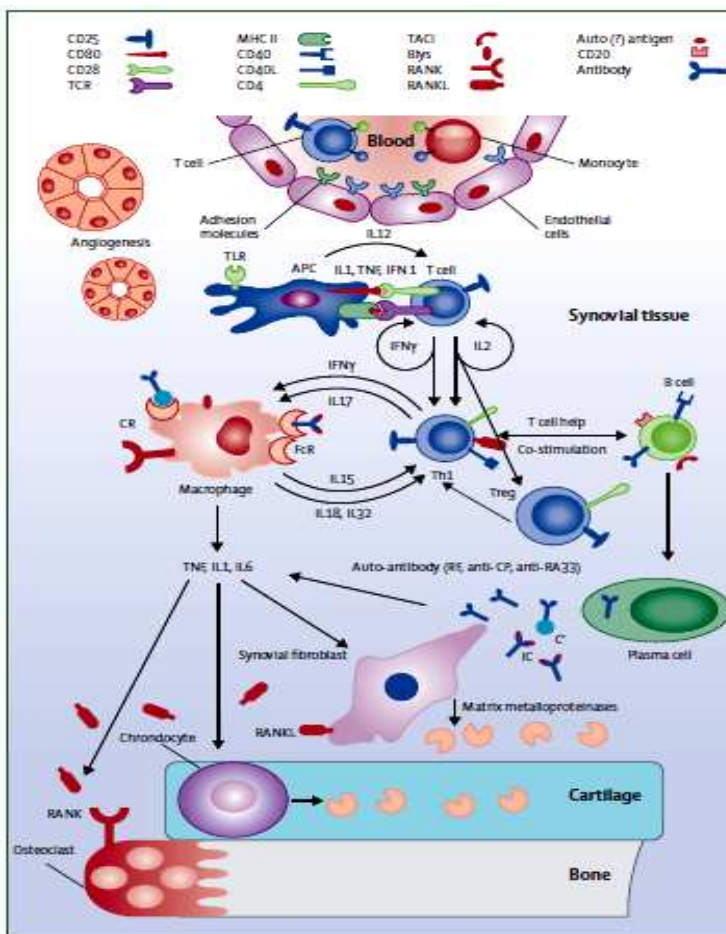


Figura 2 - Patogênese da artrite reumatóide.

Fonte: Smolen *et al.* (2007).

A IL-6, outra citocina pró-inflamatória, é foco de interesse, pois estimula a produção de anticorpos pelas células B, ativa células T, macrófagos, e osteoclastos, além da resposta de fase aguda hepática.

Outros dois importantes grupos moleculares são as quimiocinas e as moléculas de adesão que se ligam a receptores específicos e amplificam a resposta inflamatória (ANDERSON, 2004; GAFFO; SAAG; CURTIS, 2006; SMOLEN *et al.*, 2007; SMOLEN; ALETAHA, 2008; SCHETT, 2008).

3.1.4 Aspectos Clínicos

Os sintomas da artrite reumatóide, geralmente, desenvolvem-se de maneira insidiosa, ao longo de semanas ou meses. Os sintomas prodrômicos³ incluem fadiga, fraqueza, febre baixa, perda de apetite e dor articular. Rigidez e dores musculares podem preceder o aparecimento de inchaço articular (sinovite).

Comumente, o envolvimento articular tende a ser simétrico; no entanto, em estágios iniciais da doença, alguns pacientes apresentam assimetria, envolvendo uma ou poucas articulações. Aproximadamente 20% dos pacientes manifestam início abrupto de doença com poliartrite e sintomas constitucionais (SCHUNA, 2005).

O curso clínico pode ser intermitente, geralmente no período inicial da doença, ocorrendo períodos de remissão. É possível verificar casos de remissão prolongada que perduram por meses ou anos; entretanto, isto ocorre em apenas 10% dos pacientes. Os casos de evolução progressiva levam a deformidades importantes (BÉRTOLO, 2010).

A rigidez é uma característica proeminente da artrite reumatóide, mais pronunciada no período matutino e após períodos prolongados de repouso. A sua duração está diretamente relacionada à atividade da doença, usualmente excede 30 minutos, e pode persistir durante todo o dia (SCHUNA, 2005).

A doença acomete principalmente as articulações sinoviais periféricas, como dedos e punhos, mas pode também comprometer os joelhos e articulações proximais (Figura 3). Na maioria dos casos, a doença acomete inicialmente as articulações dos dedos seguida, em

³ Período de tempo entre a exposição a um agente causal e o advento dos sintomas (DeCS Bireme).

ordem de frequência, pelas articulações metatarsofalangeanas e articulações dos tornozelos, punhos, joelhos, ombros, cotovelos e quadris. Entretanto, a doença pode acometer também articulações como a temporomandibular, articulações sinoviais da coluna e ocasionalmente da laringe e tórax. Edema, dor e calor local são características das articulações afetadas, as quais podem ainda apresentar rubor. Deformações articulares ocasionadas por inflamação persistente, tais como: *boutonniere* ou em “pescoço de cisne”, são características (GAFFO; SAAG; CURTIS, 2006; MAJITHIA; GERACI, 2007).

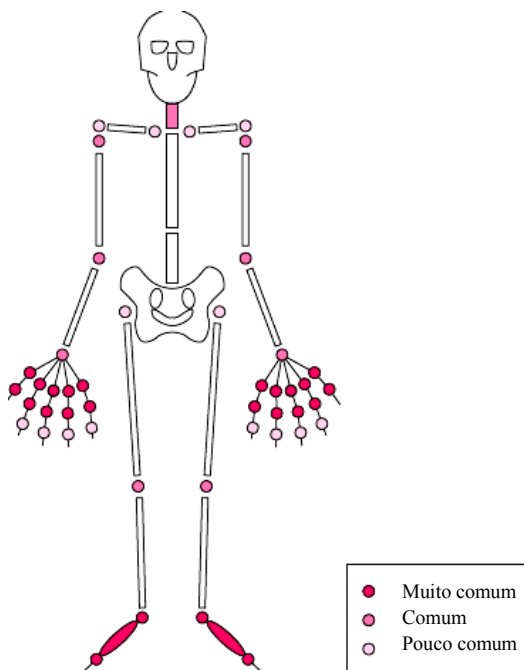


Figura 3 - Exemplo de envolvimento articular na artrite reumatóide.

Fonte: Schuna (2005).

Além dos sintomas articulares, manifestações extra-articulares são observadas em aproximadamente 20 a 30% dos pacientes, mais frequentes em pacientes que apresentam comprometimento articular severo e em portadores de fator reumatóide em altos títulos. Entre as manifestações extra-articulares, destaca-se a presença de nódulos reumatóides, envolvimento pulmonar e cardíaco, vasculite,

manifestações oculares, neuropatias e síndrome de Felty e Sjögren (SCHUNA, 2005; PEREIRA, 2007; TURESSON; MATTESON, 2009; BÉRTOLO, 2010).

Quanto à severidade, a doença costuma ser classificada em:

- *Leve* - paciente apresenta artralguas, em pelo menos três articulações com sinais de inflamação, nenhuma doença extra-articular, fator reumatóide costumeiramente negativo, elevação dos reatores de fase aguda e nenhuma evidência de erosão ou perda de cartilagem ao estudo radiográfico;
- *Moderada* - paciente com 6 a 20 articulações acometidas, comumente a doença é restrita a articulações, elevação de reatores de fase aguda, positividade do fator reumatóide, evidência de inflamação ao estudo radiográfico;
- *Grave ou Severa* - mais de 20 articulações persistentemente acometidas, elevação dos reatores de fase aguda, anemia por doença crônica, hipoalbuminemia, fator reumatóide positivo, estudos radiográficos demonstrando erosões e perda de cartilagem e doença extra-articular (BRASIL, 2006a).

Pacientes com artrite reumatóide têm uma sobrevida menor e apresentam taxas aumentadas de mortalidade, em comparação à população em geral (ALAMANOS; DROSOS, 2005; PEREIRA, 2007; SMOLEN; ALETAHA, 2008; GABRIEL, 2008). A expectativa de vida pode cair de três a dez anos, dependendo da gravidade e da idade de início da doença (KVALVIK; JONES; SYMMONS, 2000; TURESSON *et al.*, 2002; BRENOL *et al.*, 2007). A morte ocorre em decorrência de comorbidades, as quais acometem 27 a 80% dos pacientes (SMOLEN; ALETAHA, 2008). As comorbidades mais frequentes são doença cardiovascular (42%) (CALLAHAN; PINCUS, 1995; PEREIRA, 2007; SMOLEN; ALETAHA, 2008), infecções, doenças renais e pulmonares e complicações gastrintestinais (MIKULS, 2003; DECHANT; MATTESON, 2004; BOERS *et al.*, 2004; GABRIEL, 2008). Dentre os fatores preditivos de mortalidade, estão idade avançada, incapacidade funcional, número de articulações acometidas, fator reumatóide positivo, nódulos reumatóides e velocidade de hemossedimentação (VHS) elevada (PEREIRA, 2007; GABRIEL, 2008).

3.1.5 Diagnóstico

O diagnóstico depende da associação de uma série de sintomas e sinais clínicos, achados laboratoriais e radiográficos. A orientação do diagnóstico é baseada nos critérios estabelecidos pelo *American College of Rheumatology* (ACR) (ARNETT *et al.*, 1988), que incluem:

- 1) *Rigidez matinal* - Rigidez nas articulações ou ao redor das mesmas com duração mínima de 1 hora;
- 2) *Artrite em três ou mais articulações* - Ao menos três articulações simultaneamente afetadas por edema de partes moles ou derrame de fluído (não apenas aumento de volume ósseo);
- 3) *Artrite nas articulações da mão* - Ao menos uma das seguintes áreas afetadas: punho, interfalangeanas proximais e metacarpofalangeanas;
- 4) *Artrite simétrica* - Envolvimento simultâneo das mesmas articulações em ambos os lados do corpo;
- 5) *Nódulos reumatóides* - Nódulos subcutâneos, sobre proeminências ósseas, superfícies extensoras ou regiões justarticulares;
- 6) *Fator reumatóide* - Fator reumatóide sérico positivo;
- 7) *Alterações radiográficas* - Alterações radiográficas típicas na região posteroanterior das mãos ou punhos, as quais devem incluir erosões ou descalcificações localizadas nas articulações ou em suas proximidades.

Os critérios de um a quatro devem estar presentes por um período mínimo de 6 semanas e são necessários quatro dos sete critérios para classificar um paciente como portador de artrite reumatóide (ARNETT *et al.*, 1988). Segundo Bértolo e colaboradores (2009), apesar de terem elevada sensibilidade e especificidade, estes critérios não apresentam boa acurácia em estágios iniciais da doença e em prever a gravidade da patologia.

Além da anamnese e exame físico detalhados, a avaliação da capacidade funcional do paciente, em relação às suas atividades cotidianas, é fundamental para o diagnóstico. A presença ou a ausência de manifestações extra-articulares deve ser documentada (ZIMINSKI; NICHOLS, 2006; BÉRTOLO *et al.*, 2009).

Não existe um exame laboratorial específico que confirme a presença da doença, mas hemograma completo, fator reumatóide, VHS e proteína C reativa (PCR) podem auxiliar no seu diagnóstico e monitoramento. Provas de função hepática e renal são recomendadas para guiar a escolha terapêutica (THE AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY, 2002; MAJITHIA; GERACI, 2007).

O fator reumatóide são autoanticorpos direcionados contra a região constante (Fc) de anticorpos IgG humanos. Apesar de algumas limitações, como baixa especificidade e sensibilidade, a soropositividade do fator reumatóide é o marcador laboratorial tradicional; entretanto, 30% dos pacientes apresentam-no negativo, o que não afasta o diagnóstico de artrite reumatóide, especialmente em fases iniciais (SCHUNA, 2005; GAFFO; SAAG; CURTIS, 2006; GOODSON; FARRAGHER; SYMMONS, 2008; NELL-DUXNEUNER *et al.*, 2010).

Em contrapartida, o antiCCP positivo, presente em aproximadamente 80% dos pacientes, possui elevada especificidade e sensibilidade semelhante ao fator reumatóide, o que torna a sua determinação uma ferramenta de grande utilidade para o diagnóstico (GAFFO; SAAG; CURTIS, 2006; NIEWOLD; HARRISON; PAGET, 2007; BÉRTOLO, 2010). Porém, devido ao alto custo, sua utilização na prática clínica ainda é limitada.

A VHS e a PCR são provas de atividade inflamatória, inespecíficas, de fase aguda que estão, geralmente, elevadas na doença em atividade e são parâmetros úteis no diagnóstico e acompanhamento do paciente em tratamento. A dosagem de ambas é tecnicamente fácil e de custo baixo, contribuindo para sua eleição na prática clínica.

As alterações radiológicas são mínimas ou até inexistentes no início da doença. Um dos primeiros achados é o aumento de partes moles e osteopenia periarticulares. À medida que a doença progride pode haver destruição da cartilagem que radiograficamente se manifesta como estreitamento do espaço articular e erosão (SILVA *et al.*, 2003).

Técnicas de imagem sofisticadas têm contribuído de forma significativa para o diagnóstico precoce. Apesar do alto custo, a ressonância magnética constitui o melhor método de imagem para avaliação precoce, pois evidencia tanto as alterações ósseas quanto as inflamatórias de partes moles (CALDANA; CICONELLI; FERNANDES, 2005;

GAFFO; SAAG; CURTIS, 2006; BÉRTOLO, 2010). A ultrassonografia permite a detecção precoce de derrame articular, proliferação sinovial e erosões corticais. Além disso, possibilita a diferenciação entre derrame articular e proliferação/hipertrofia sinovial, que pode representar a formação do *pannus* (BÉRTOLO, 2010). As técnicas radiológicas convencionais, apesar de amplamente disponíveis, não são capazes de evidenciar todas as possíveis facetas da artrite reumatóide.

3.1.6 Tratamento

A terapêutica ideal varia de acordo com características individuais do paciente, como estágio da doença, sua atividade e gravidade, bem como a resposta a regimes prévios de tratamento (HARRIS JUNIOR, 2005; BRASIL, 2006a). Tratamentos não farmacológicos e preventivos servem como base da terapia para todos os pacientes e incluem repouso, exercício, terapias física, ocupacional e dietética, além de medidas gerais para proteção da estrutura e da função óssea (BRASIL, 2006a; BLOM; VAN RIEL, 2007; SMOLEN; ALETAHA, 2008). O tratamento farmacológico é um ponto chave na terapêutica e, segundo o *American College of Rheumatology* (2002), tem como finalidade prevenir ou controlar o dano articular, impedir a perda da funcionalidade das articulações e reduzir a dor.

Uma metanálise, contendo 17 ensaios clínicos, avaliou intervenções educacionais em pacientes com artrite reumatóide e demonstrou um benefício clinicamente pequeno, mas estatisticamente significativo, sobre dor e inaptidão (WARSI *et al.*, 2003). Outros estudos mostraram a importância da educação do paciente como fator de impacto no controle efetivo da doença, não apenas relacionado ao aumento da adesão à terapia farmacológica e ao tratamento fisioterápico, mas também ao manejo de medicações de uso sintomático, como analgésicos (IRVESEN; FOSSEL; DALTRY, 1999; ARVIDSSON *et al.*, 2006; CARSON *et al.*, 2006).

O tratamento deve ser considerado um processo dinâmico, constantemente monitorado e reavaliado, e as decisões quanto ao planejamento terapêutico devem ser sempre compartilhadas com o paciente. É importante avaliar a atividade da doença em períodos não superiores a dois meses, utilizando os índices compostos de atividade

clínica, com o intuito de saber se a doença está ou não respondendo ao tratamento escolhido (BÉRTOLO *et al.*, 2009).

3.1.6.1 Tratamento Não Farmacológico

O repouso, além de ajudar no alívio da dor, minimiza o estresse em articulações inflamadas e previne a destruição de outras articulações (SCHUNA, 2005). No entanto, o papel do repouso e do exercício deve ser enfatizado, reconhecendo-se que a degeneração articular é maior quando o repouso é prolongado. Uma estratégia terapêutica deve contemplar períodos alternados de atividades e repouso (BÉRTOLO *et al.*, 2009).

A fisioterapia e a terapia ocupacional contribuem para que o paciente possa continuar a exercer suas atividades da vida diária, ou seja, proporcionam aumento e manutenção da mobilidade articular e ergonomia apropriada em casa e no trabalho (MALCUS-JOHNSON, 2005; GOSSEC *et al.*, 2006; SMOLEN; ALETAHA, 2008; BÉRTOLO *et al.*, 2009).

O condicionamento físico, envolvendo atividade aeróbica, exercícios resistidos, alongamento e relaxamento, deve ser estimulado, pois podem melhorar a aptidão aeróbia e funcional, força muscular, mobilidade articular e até mesmo o humor, sem dano articular significativo ou piora no processo inflamatório, mas é necessário observar os critérios de tolerância ao exercício e à fadiga (THE AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY, 2002; BÉRTOLO *et al.*, 2009; KÜLKAMP *et al.*, 2009).

A restrição dos movimentos – órteses – tem como objetivo aliviar as dores mioarticulares por estabilização articular, contenção e realinhamento (GOSSEC *et al.*, 2006; BÉRTOLO *et al.*, 2009).

A redução de peso alivia o estresse das articulações inflamadas (SCHUNA, 2005; COMBE, 2007), os métodos cirúrgicos podem ser uma opção para pacientes que possuem níveis inaceitáveis de dor, perda de movimento, ou limitação da função devido a anormalidades funcionais (SCHUNA, 2005; BRASIL, 2006a), já a redução ou extinção do tabagismo pode prevenir o desenvolvimento de dano radiológico e a progressão da doença (COMBE, 2007).

O tratamento não farmacológico da artrite reumatóide envolve uma abordagem multiprofissional e especializada. Pode-se destacar que as medidas farmacológicas têm um papel central no controle da

doença, mas como em toda doença crônica, a efetividade do tratamento depende de uma ação coordenada entre diferentes profissionais da saúde (RADU, 2006).

3.1.6.2 Tratamento Farmacológico

Atualmente, encontram-se muito bem estabelecidos, na literatura, os benefícios decorrentes da implantação precoce e intensiva do tratamento farmacológico. Ele visa alcançar uma resposta sustentada ou remissão da doença, tão cedo quanto possível, e evitar danos irreversíveis e perda da funcionalidade (MOTTONEN *et al.*, 2002; BREEDVELD; KALDEN, 2004; HAROON; MISRA; AGGARWAL, 2008).

Existem disponíveis cinco classes de medicamentos que beneficiam os pacientes: analgésicos, anti-inflamatórios não esteróides, corticosteróides, medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) e agentes biológicos (BRASIL, 2006a; DOAN; CHIOU; DUBOIS, 2006; BLOM; VAN RIEL, 2007; COMBE, 2007).

No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) disponibiliza, por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica, para o tratamento da artrite reumatóide, analgésicos (ácido acetilsalicílico, codeína, dipirona sódica e paracetamol), anti-inflamatórios não esteróides (diclofenaco sódico, ibuprofeno e nimesulida) e corticosteróides (dexametasona, prednisona e prednisolona). Por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, são disponibilizados os antimaláricos (difosfato de cloroquina e sulfato de hidroxicloquina), sulfassalazina, metotrexato de sódio, ciclosporina, leflunomida e os agentes biológicos (adalimumabe, infliximabe e etanercepte), conferindo cobertura integral ao tratamento desta patologia.

Conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde (BRASIL, 2006a), recomenda-se uma estratégia de tratamento escalonada, com a combinação de medicamentos de diferentes classes. O uso simultâneo de dois ou mais agentes de uma mesma classe está normalmente reservado para os MMCDs. O escalonamento recomendado é:

- uso de um MMCD (antimalárico, sulfassalazina ou metotrexato de sódio);
- uso de analgésicos e anti-inflamatórios não esteróides se necessários, enquanto aguarda efeito máximo dos MMCDs;

- aumento de dose do MMCD;
- troca de MMCD (usar metotrexato de sódio se este não havia sido utilizado anteriormente);
- uso de corticosteróides intra-articulares, se sintomas forem pauciarticulares;
- associação de corticosteróides;
- associação de MMCDs;
- uso de agentes biológicos.

As associações de MMCDs e agentes biológicos padronizadas, segundo este mesmo Protocolo, são:

- sulfassalazina e antimaláricos;
- sulfassalazina e metotrexato de sódio; antimaláricos,
- sulfassalazina e metotrexato de sódio;
- ciclosporina e metotrexato de sódio;
- leflunomida e metotrexato de sódio;
- agentes biológicos e metotrexato de sódio.

A combinação de diversas classes de medicamentos, com diferentes mecanismos de ação, é a forma mais usual de tratamento e parece ser a mais eficaz no controle da doença. A combinação de metotrexato de sódio e antagonistas de TNF α é a mais efetiva na prevenção da progressão radiográfica da artrite reumatóide (ZINTZARAS *et al.*, 2008).

3.1.6.2.1 Analgésicos

Os analgésicos promovem alívio sintomático da dor em todos os estágios da doença; frequentemente, são utilizados em combinação com outras terapias, para o controle do processo inflamatório. Incluem medicamentos não opióides e opióides (O'DELL, 2004; BRASIL, 2006a; BLOM; VAN RIEL, 2007).

3.1.6.2.2 Anti-inflamatórios não esteróides

Os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), além do efeito anti-inflamatório, apresentam também efeito analgésico. Estes desempenham um efeito instantâneo sobre a dor e a rigidez, porém não influenciam no curso da doença; por isso, não podem ser utilizados sozinhos durante o tratamento (O'DELL, 2004; COMBE, 2007; GAFFO;

SAAG; CURTIS, 2006). Estudos indicam que ambos, AINEs convencionais e inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 (COX-2) são mais efetivos do que os analgésicos no alívio dos sinais e sintomas da doença em atividade (WIENECKE; GOTZSCHE, 2004). No entanto, sua utilização pode resultar em efeitos adversos gastrointestinais, renais e cardiovasculares. A troca de AINEs convencionais por inibidores seletivos da COX-2, ou a adição de fármacos gastroprotetores pode reduzir significativamente as complicações gastrointestinais (WATSON *et al.*, 2000; ROSTOM *et al.*, 2002; COMBE, 2007). Em contrapartida, o uso em longo prazo de inibidores seletivos da COX-2 tem sido associado ao aumento do risco cardiovascular (CALDWELL *et al.*, 2006; SPIEGEL *et al.*, 2006), o que, provavelmente, não está apenas limitado a este grupo, mas se estende a todos os AINEs (COMBE, 2007; SUISSA; BERNATSKY; HUDSON, 2006).

3.1.6.2.3 Corticosteróides

Os corticosteróides são potentes anti-inflamatórios que podem ser administrados oralmente, intravenosamente ou por meio de injeção intra-articular (BRASIL, 2006a; COMBE, 2007). Seu mecanismo de ação inclui a inibição da enzima fosfolipase responsável pela geração do precursor das prostaglandinas, a supressão da imunidade humoral e celular e a alteração da distribuição e função dos leucócitos (GAFFO; SAAG; CURTIS, 2006). Devem ser utilizados, preferencialmente, em baixas dosagens e por curtos períodos de tempo, inferiores a 6 meses, devido ao aparecimento de efeitos adversos, que incluem ganho de peso, hipertensão, diabetes, glaucoma, catarata e osteoporose, justificando a necessidade de um cuidadoso monitoramento (BRASIL, 2006a).

Gotzsche e Johansen (2004) demonstraram que doses orais equivalentes a 15mg/dia ou menos de prednisona são efetivas no alívio da dor articular e possuem maior efeito nestas manifestações do que os AINEs. Além disso, há evidências de que baixas doses de corticosteróides retardam a progressão radiológica da doença (KIRWAN, 1995; JAIN; LIPSKY, 1997; LANDEWE *et al.*, 2002; KORPELA *et al.*, 2004).

3.1.6.2.4 Medicamentos Modificadores do Curso da Doença (MMCDs)

Embora os analgésicos, AINEs e corticosteróides, sejam importantes como adjuvantes à terapêutica de base, a abordagem inicial utilizando fármacos destas classes deixa a desejar em muitos casos e a introdução de MMCDs, sozinhos ou combinados, durante os primeiros três meses após o diagnóstico, é recomendada (THE AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY, 2002; GOTZSCHE; JOHANSEN, 2004; EMERY *et al.*, 2006; BÉRTOLO *et al.*, 2009).

Tais agentes incluem antimaláricos (difosfato de cloroquina e sulfato de hidroxicloroquina), sulfassalazina, metotrexato de sódio, leflunomida e ciclosporina. Usados menos frequentemente, são sais de ouro, penicilamina e azatioprina, por apresentarem eficácia não superior aos demais representantes e com perfil de efeitos adversos desfavorável (BRASIL, 2006a; DOAN; CHIOU; DUBOIS, 2006; BLOM; VAN RIEL, 2007; COMBE, 2007; DONAHUE *et al.*, 2008).

3.1.6.2.4.1 Antimaláricos

Os antimaláricos, difosfato de cloroquina e sulfato de hidroxicloroquina, são apropriados para pacientes com doença leve a moderada (MORAND; MCCLOUD; LITTLEJOHN, 1992; HARRIS; SCHUR; MAINI, 2006). No entanto, estes fármacos, quando utilizados sozinhos, não contribuem com a redução de danos radiológicos (THE AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY, 2002). Seu mecanismo de ação não está completamente estabelecido, mas se acredita que inibem a liberação da IL-1, bem como o processamento de antígenos, consequentemente diminuindo a resposta imune (SCHUNA, 2005; RESMAN-TARGOFF, 2006).

Difosfato de cloroquina apresenta um menor custo e sua ação é mais rápida do que sulfato de hidroxicloroquina. Porém, sulfato de hidroxicloroquina é comumente o antimalárico de escolha, por ser o fármaco melhor estudado e estar associado à menor ocorrência de efeitos adversos (PINTO; MIGUEL; REZENDE, 2006).

3.1.6.2.4.2 Sulfassalazina

Sulfassalazina também é indicado para casos leves a moderados e apresenta eficácia clínica comparável ou discretamente inferior a

metotrexato de sódio. Possui ação imunomoduladora, suprimindo citocinas pró-inflamatórias, tais como TNF α e IL-1 e, além disso, diminui a inflamação por inibir a quimiotaxia e a migração de neutrófilos e aumentar a liberação de adenosina (RESMAN-TARGOFF, 2006).

Frequentemente, sulfassalazina é bem tolerado, mas acarreta muitos efeitos adversos, como náusea, vômito, dispepsia e anorexia, presentes nos primeiros meses de terapia. Estes podem ser minimizados com o aumento gradual da dosagem ou com a utilização de comprimidos revestidos. Outros efeitos incluem dor de cabeça, tontura, *rash*, urticária e oligospermia reversível (RESMAN-TARGOFF, 2006, GAFFO; SAAG; CURTIS, 2006). A leucopenia e elevação das enzimas hepáticas são efeitos ocasionais, porém sérios, que podem ocorrer em qualquer período do tratamento (THE AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY, 2002; SCHUNA, 2005).

Uma metanálise contendo 8 ensaios clínicos randomizados comparou sulfassalazina a placebo e demonstrou benefício do tratamento ativo com diminuição da rigidez matinal, do número de articulações dolorosas e inflamadas, bem como da dor articular (WEINBLATT *et al.*, 1999; BRASIL, 2006a). Em relação à progressão radiológica, um ensaio clínico demonstrou ser sulfassalazina superior a placebo e semelhante à leflunomida (SMOLEN *et al.*, 1999; BRASIL, 2006a).

Evidências científicas comprovam que a combinação de metotrexato de sódio, sulfassalazina e sulfato de hidroxiquina é mais efetiva do que a monoterapia e a associação entre dois destes representantes (MOTTONEN *et al.*, 1999; LANDEWE *et al.*, 2002; O'DELL *et al.*, 2002).

3.1.6.2.4.3 Metotrexato de sódio

Metotrexato de sódio, um análogo do ácido fólico, é atualmente o MMCD de escolha de muitos reumatologistas no tratamento da artrite reumatóide. Reduz sinais e sintomas de atividade da doença, melhora o estado funcional, diminui a progressão das lesões radiológicas e reduz a mortalidade neste grupo de pacientes (WEINBLATT *et al.*, 1994; CHOI *et al.*, 2002; GAFFO; SAAG; CURTIS, 2006; HARRIS; SCHUR; MAINI, 2006). Apresenta, ainda, ótimo perfil de tolerabilidade associado a um baixo custo (THE AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY, 2002; RADU, 2006).

Seu mecanismo de ação mais conhecido é a inibição da diidrofolato redutase, uma enzima com papel importante na síntese do DNA, principalmente nas células em divisão (SILVA *et al.*, 2003; HARRIS; SCHUR; MAINI, 2006). Porém, na artrite reumatóide, atua por meio da inibição da produção de citocinas, bem como da biossíntese de purinas, culminando na liberação de adenosina extracelular e consequente inibição do processo inflamatório (SILVA *et al.*, 2003; SCHUNA, 2005; CAPORALI *et al.*, 2008).

A administração de metotrexato de sódio é semanal e pode ser realizada por via oral, intramuscular ou subcutânea (HARRIS; SCHUR; MAINI, 2006; BRASIL, 2006a). O início da ação é rápido e os resultados podem ser observados nas primeiras duas a três semanas após o início do tratamento (SCHUNA, 2005).

Embora, geralmente, bem tolerado, apresenta efeitos adversos gastrointestinais, hematológicos, pulmonares e hepáticos (SCHUNA, 2005). Entre os mais comuns, destaca-se: estomatites, diarreia, náusea, vômito, alopecia, leucopenia e, ocasionalmente, anemia megaloblástica (SILVA *et al.*, 2003; BORCHERS *et al.*, 2004; SCHUNA, 2005; GAFFO; SAAG; CURTIS, 2006). Outro efeito adverso grave é a inflamação intersticial pulmonar, que pode acometer 3 a 5% dos pacientes e ser fatal (SILVA *et al.*, 2003; RESMAN-TARGOFF, 2006). Aproximadamente, 15% dos pacientes apresentam elevação das enzimas hepáticas, que geralmente é revertida após diminuição de dose ou interrupção temporária (THE AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY, 2002; SCHUNA, 2005). Apresenta, também, diferentes mecanismos de interação medicamentosa, podendo resultar em toxicidade quando coadministrado com determinados medicamentos (Apêndice A).

Metotrexato de sódio é contraindicado para mulheres em idade fértil que não estejam fazendo uso de métodos contraceptivos, em virtude da teratogenicidade, assim como para pacientes com insuficiência renal, hepatopatias, etilismo e mielossupressão. Deve ser utilizado com cautela em pacientes com pneumopatias. A administração concomitante de ácido fólico pode minimizar efeitos adversos gastrointestinais e hematológicos (THE AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY, 2002; BRASIL, 2006a; LACY *et al.*, 2008; BÉRTOLO *et al.*, 2009).

3.1.6.2.4.4 Leflunomida

Leflunomida é um fármaco específico para artrite reumatóide, que inibe a síntese “de novo” das pirimidinas, por meio da inibição da diidrorotato desidrogenase, uma enzima mitocondrial responsável pela síntese de novas pirimidinas dos ribonucleotídeos. O bloqueio da síntese de pirimidina interrompe a expansão clonal de linfócitos T, diminuindo a atividade inflamatória presente na membrana sinovial dos pacientes (OLSEN; STEIN, 2004; CAPRIOTTI, 2004; CAPORALI *et al.*, 2008).

Um ensaio clínico norte-americano demonstrou que leflunomida e metotrexato de sódio são superiores a placebo e semelhantes entre si tanto no controle sintomático quanto no controle das manifestações radiológicas (STRAND *et al.*, 1999). Outro estudo mostrou que metotrexato de sódio é superior a leflunomida no controle sintomático no primeiro ano. No segundo ano não houve diferenças na avaliação global (por pacientes e médicos), embora a progressão radiológica tenha sido menor com metotrexato de sódio (EMERY *et al.*, 2000).

Leflunomida frequentemente é utilizado em combinação a metotrexato. Esta associação é baseada na complementaridade de seus mecanismos de ação - inibição das pirimidinas e da biossíntese das purinas, respectivamente - que produzem um efeito sinérgico na inibição da síntese de DNA (CAPRIOTTI, 2004; GAFFO; SAAG; CURTIS, 2006; PINTO; DOUGADOS, 2006). Em contrapartida, em casos de intolerância ou resposta inadequada a metotrexato de sódio, leflunomida pode ser usado como monoterapia (STRAND *et al.*, 1999; TUGWELL *et al.*, 2000).

Os efeitos colaterais relacionados a essa medicação incluem diarreia, perda de peso, hipertensão (EMERY *et al.*, 2000; CAPRIOTTI, 2004; OLSEN; STEIN, 2004; VAN RIEL *et al.*, 2004), *rash*, alopecia reversível e elevação assintomática das transaminases hepáticas (EMERY *et al.*, 2000; SILVA *et al.*, 2003; OLSEN; STEIN, 2004). Além do que, há risco de toxicidade cumulativa com o uso de leflunomida, devido a sua meia-vida prolongada (RANG *et al.*, 2004). Casos de hepatotoxicidade foram registrados, por isso esta substância é contraindicada a pacientes que apresentam doença hepática pré-existente (SCHUNA, 2005), pessoas com histórico de uso abusivo de álcool ou que tenham hepatite (CAPRIOTTI, 2004).

Em decorrência do seu potencial teratogênico, homens e mulheres em idade fértil que estejam em tratamento com leflunomida

devem fazer uso de métodos contraceptivos para evitar gravidez (SCHUNA, 2005; LACY *et al.*, 2008). Além disso, o metabólito ativo deste fármaco sofre circulação êntero-hepática (RANG *et al.*, 2004), sendo necessários alguns meses para que se atinjam concentrações plasmáticas consideradas seguras para a gestação. Uma alternativa para sua rápida eliminação é a administração de colestiramina (THE AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY, 2002; SCHUNA, 2005).

3.1.6.2.4.5 Ciclosporina

Ciclosporina, inibidor da calcineurina, é um potente modulador do sistema imune, que reduz a produção de citocinas envolvidas no processo de ativação das células T, bem como possui efeitos diretos sobre as células B, macrófagos e condrócitos (SCHUNA, 2005; GAFFO; SAAG; CURTIS, 2006).

Os efeitos adversos clinicamente importantes, em doses usuais, incluem hipertensão, hiperglicemia, tremor, intolerância gastrointestinal, hiperplasia de gengiva, hirsutismo e perda da função renal dose-dependente (SCHUNA, 2005; MAJITHIA; GERACI, 2007). A perda de até 20% da função renal pode ser basicamente, mas não inteiramente, reversível após a interrupção do tratamento, assim como a hipertensão (BOERS *et al.*, 1990; RODRÍGUEZ *et al.*, 1996). Seu uso é contraindicado em pacientes com alteração da função renal, hipertensão não controlada e malignidade (BRASIL, 2006a; BÉRTOLO *et al.*, 2009).

O uso de ciclosporina foi efetivo (avaliação global do paciente e do médico) quando comparado a placebo em um ensaio clínico que incluiu pacientes que não haviam respondido a medicamentos de segunda linha (ALTMAN; PEREZ; SFAKIANAKIS, 1992). Em consequência de sua toxicidade, a ciclosporina fica reservada apenas para o tratamento de pacientes refratários ou intolerantes a outros MMCDs (GAFFO; SAAG; CURTIS, 2006; BÉRTOLO *et al.*, 2009).

3.1.6.2.5 Agentes Biológicos

Avanços biotecnológicos, associados à melhor compreensão da imunopatogênese da artrite reumatóide, permitiram a produção de agentes biológicos dirigidos contra elementos considerados

fundamentais no processo inflamatório (BRASIL, 2006a; WALSH *et al.*, 2007; KAVANAUGH, 2007). Os agentes ou medicamentos biológicos são a última geração de fármacos antirreumáticos, que incluem citocinas, moléculas sinalizadoras e células envolvidas na inflamação e lesão articular. São representantes desta classe de medicamentos os antagonistas de TNF α (adalimumabe, etanercepte e infliximabe), antagonistas de IL-1 (anakinra), anticorpos anticélulas B (rituximabe) e reguladores da coestimulação de células T (abatacepte) (Figura 4). Recentemente, em junho de 2009, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) aprovou, para o tratamento da artrite reumatóide, a comercialização de mais um representante desta classe, o tocilizumabe, o primeiro inibidor da IL-6.

Nos últimos 10 anos, evidências científicas comprovaram a capacidade dos agentes biológicos, especialmente quando associados a metotrexato de sódio, em melhorar os sinais e sintomas da doença e inibir a progressão do dano articular, melhorando a qualidade de vida do paciente e preservando seu *status* funcional (KEYSTONE *et al.*, 2004; KAMAL *et al.*, 2006; KAVANAUGH, 2007; SMOLEN; ALETAHA, 2008; WONG *et al.*, 2008). No entanto, apesar da efetividade clínica, o elevado custo na aquisição destes medicamentos, as vias de administração e o perfil de efeitos adversos limitam sua utilização na prática clínica. O custo médio do tratamento farmacológico com estes agentes pode ser três vezes maior que o tratamento com MMCDs (KAMAL *et al.*, 2006; KAVANAUGH, 2007; ASKLING; DIXON, 2008; TUBACH *et al.*, 2009).

Desse modo, os agentes biológicos ficam reservados para o tratamento de pacientes portadores de artrite moderada a severa que persistam com atividade da doença após pelo menos dois esquemas com MMCDs em monoterapia ou combinações (FURST *et al.*, 2004; BÉRTOLO *et al.*, 2009).

3.1.6.2.5.1 Antagonistas de TNF α

Esses foram os primeiros agentes biológicos, aprovados pelo *Food and Drug Administration* (FDA), para o tratamento da artrite reumatóide. O primeiro representante aprovado foi etanercepte (1998), seguido por infliximabe (1999) e adalimumabe (2002) (PUCINO; HARBUS; GOLDBACH-MANSKY, 2006; SCOTT; KINGSLEY, 2006).

Os três medicamentos inibem os efeitos do TNF α , e consequentemente reduzem a produção de outras citocinas pró-inflamatórias, tais como a IL-6 e a IL-1, quimiocinas, fator de crescimento endotelial vascular e metaloproteinasas, resultando na diminuição da quimiotaxia para dentro da membrana sinovial, da angiogênese e do dano articular (FELDMANN; MAINI, 2001; FELDMANN, 2002). Clinicamente, a ação anti-inflamatória destes agentes é refletida pelo decréscimo nos níveis de marcadores inflamatórios, como a PCR e a VHS.

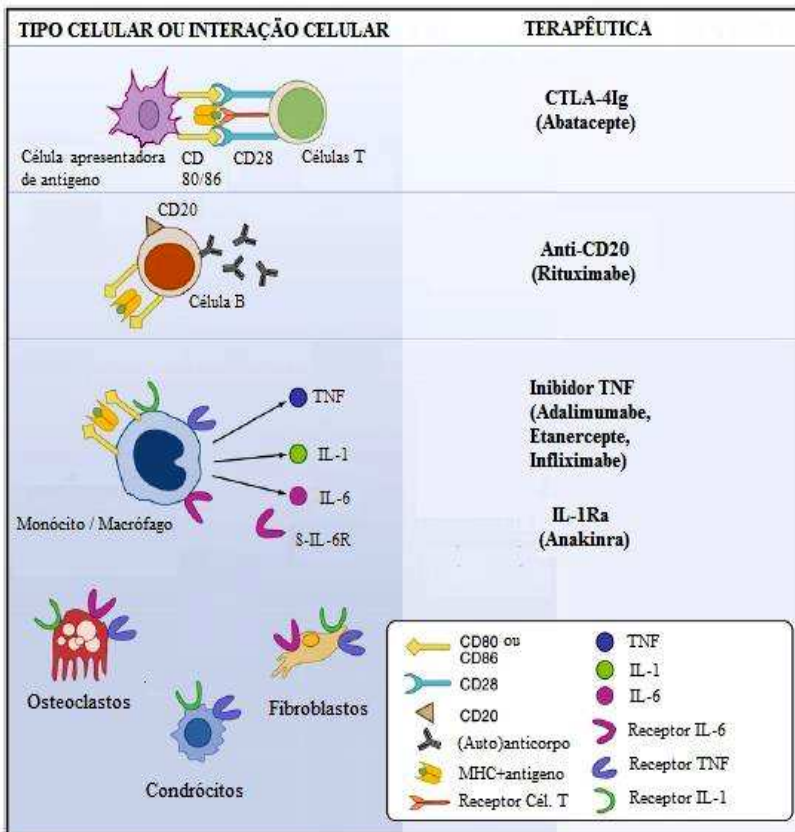


Figura 4 - Agentes biológicos empregados na terapêutica da AR.

Fonte: Adaptado de Scheinecker; Redlich; Smolen (2008).

Etanercepte, infliximabe e adalimumabe são similares, mas não idênticos. Eles diferem em termos de estrutura molecular, mecanismo de ação, farmacocinética, eficácia e segurança, tornando possível a substituição de um pelo outro, considerando que um terço dos pacientes apresenta falha terapêutica devido a efeitos adversos ou ineficácia ao antiTNF α inicial (VAN VOLLENHOVEN *et al.*, 2003; VAN VOLLENHOVEN, 2004; OSTERGAARD *et al.*, 2007; MADER; KEYSTONE, 2007; WIENS *et al.*, 2010).

Entretanto, em um estudo de coorte, realizado por Hyrich e colaboradores (2007), foi avaliado o risco de recorrência de ineficácia terapêutica e de efeitos adversos em pacientes que realizaram trocas entre agentes antiTNF α . Os autores verificaram que a troca por ineficácia aumentou o risco de substituição do segundo medicamento, pelo mesmo motivo, em 2,7 vezes. Da mesma forma, a substituição por toxicidade se associou ao aumento no risco de uma segunda substituição também por toxicidade em 2,3 vezes.

Etanercepte

Etanercepte é um receptor solúvel recombinante do TNF α , composto por uma proteína de fusão dimérica constituída por dois domínios de ligação extracelular do receptor 2 do TNF (TNFR2/p75) ligadas a um domínio Fc da IgG1 humana. Inibe competitivamente a ligação do TNF- α aos seus receptores na superfície celular, consequentemente inibindo sua atividade pró-inflamatória (BATHON *et al.*, 2000; FLEISCHAMANN; IQBAL, 2007; WONG *et al.*, 2008). A dose recomendada é de 25mg, duas vezes por semana ou de 50mg, uma vez por semana, por via subcutânea. Seu início de ação é rápido, podendo ser observada resposta clínica no primeiro mês de tratamento (BATHON *et al.*, 2000; TANG *et al.*, 2008; WONG *et al.*, 2008).

Evidências científicas comprovam benefícios significativos proporcionados pelo etanercepte quando comparado a placebo e em substituição ou associação a outros MMCDs, quando estes apresentaram falha terapêutica. A eficácia é semelhante a metotrexato de sódio, mas com início de resposta clínica mais rápida (MORELAN *et al.*, 1999; WEINBLATT *et al.*, 1999; BATHON *et al.*, 2000; OLSEN; STEIN, 2004; BLUMENAUER, 2003; STRAND; KEYSTONE, 2006; WIENS *et al.*, 2009).

Os efeitos adversos mais comuns são reações no local da administração (37%), cefaleia (17%), e infecções respiratórias (12%). Em geral, as reações são de severidade moderada (BRASIL, 2006a; LACY *et al.*, 2008) destacando-se: infecções oportunistas, reativação de tuberculose latente, doença desmielinizante, síndrome lupus-like anemia aplásica, pancitopenia e possível aumento no risco de linfoma (MOHAN *et al.*, 2001; BONGARTZ *et al.*, 2006; STRAND; KEYSTONE, 2006; BRASIL, 2006a; WOLFE; MICHAUD, 2007; LACY *et al.*, 2008).

Infliximabe

Infliximabe é um anticorpo monoclonal quimérico IgG1 produzido por engenharia genética e dirigido contra o TNF α humano. Este anticorpo é constituído por uma região variável murina (25%) e uma região constante humana (75%) unidas por pontes dissulfeto. Infliximabe se liga ao TNF α solúvel e transmembrana, produzindo complexos estáveis que não permitem a dissociação da molécula de TNF biologicamente ativa (TANG *et al.*, 2008; WONG *et al.*, 2008). A dose recomendada é de 3mg/kg, via infusão intravenosa, nas semanas 0, 2 e 6 e, a partir de então, a cada quatro a oito semanas, dependendo da resposta do paciente. Depois de 22 semanas de tratamento, em casos de resposta incompleta, a dose pode ser aumentada até 10mg/kg, possivelmente à custa de maior toxicidade. O início de ação pode ser observado no primeiro mês da terapêutica (SILVA *et al.*, 2003; PUCINO; HARBUS; GOLDBACH-MANSKY, 2006; WESTHOVENS *et al.*, 2006; LACY *et al.*, 2008).

O ensaio clínico ATTRACT envolveu 428 pacientes e verificou benefícios dentro das primeiras seis semanas de terapia e redução da progressão radiológica em todas as doses testadas (LIPSKY *et al.*, 2000; MAINI *et al.*, 2004).

Apesar de aprovado inicialmente para uso em combinação com metotrexato de sódio, na prática clínica, alguns pacientes utilizam infliximabe em monoterapia ou em combinação com outro MMCD (STRAND; KEYSTONE, 2006; BRASIL, 2006a).

A associação de infliximabe e metotrexato de sódio é apoiada nos resultados do estudo ASPIRE que avaliou 1.049 pacientes com artrite reumatóide precoce para receber uma de duas combinações de infliximabe (3mg/kg ou 6mg/kg nas semanas 0, 2, e 6 e após a cada 8

semanas) e metotrexato de sódio (20mg/semana) ou monoterapia com metotrexato de sódio. A melhora clínica foi alcançada em maior porcentagem no grupo de terapia combinada. Em 54 semanas, a progressão radiológica foi menor nos pacientes que receberam a combinação do que naqueles que fizeram uso de monoterapia de metotrexato de sódio (ST CLAIR *et al.*, 2004; BRASIL, 2006a).

Efeitos adversos incluem desde eventos comuns como dor de cabeça, diarreia, erupção cutânea, faringite, rinite, tosse, infecção respiratória e urinária até eventos mais graves, tais como: reações de infusão, reativação de tuberculose latente, infecções oportunistas, alterações hematológicas, comprometimento hepático e cardíaco (BRASIL, 2006a; STRAND; KEYSTONE, 2006; BONGARTZ *et al.*, 2006; LACY *et al.*, 2008), permanecendo dúvidas a respeito do aumento da incidência de linfomas (WOLFE; MICHAUD, 2007).

Quando combinado a metotrexato de sódio, pode haver aumento do risco de pneumonia ou de outras infecções sérias; em contrapartida, esta combinação diminui a incidência de reações alérgicas durante ou pós-infusão e a produção de autoanticorpos, devido à sua estrutura protéica de origem parcialmente murina (ELLIOTT *et al.*, 1994; ST CLAIR *et al.*, 2004; STRAND; KEYSTONE, 2006; BRASIL, 2006a).

Adalimumabe

Adalimumabe é um anticorpo monoclonal recombinante da IgG1, que contém apenas sequências humanas de peptídeos, e foi produzido por meio de clonagem repetitiva, sendo indistinguível da IgG1 humana. Liga-se especificamente ao TNF- α solúvel e presente na membrana celular, inibindo sua interação com os receptores (WEINBLATT *et al.*, 2003; VAN DE PUTTE *et al.*, 2004; GOLDSCHMIDT *et al.*, 2008). A dose recomendada é de 40mg, administrada por via subcutânea a cada 14 dias. O início da resposta é rápido, verificado após uma semana de tratamento (SILVA *et al.*, 2003; VAN DE PUTTE *et al.*, 2003; WONG *et al.*, 2008). Pode ser usado como monoterapia ou em combinação com metotrexato de sódio ou outros MMCDs. O uso combinado a metotrexato de sódio mostrou-se benéfico em um ensaio clínico, em que 3 doses de adalimumabe (20, 40, ou 80mg a cada duas

semanas) foram adicionados ao esquema de metotrexato de sódio e comparados a placebo (WEINBLATT *et al.*, 2003).

Entre os efeitos adversos mais comuns estão cefaleia, *rash*, reações no local da administração e prurido. Infecções oportunistas como tuberculose, histoplasmose, aspergilose e nocardiose foram relatadas em ensaios clínicos. Desordens linfoproliferativas ocorreram mais frequentemente entre usuários de adalimumabe do que na população em geral e em portadores de artrite reumatóide, mas ainda há dúvidas sobre o aumento do risco de malignidade (BRASIL, 2006a; WOLFE; MICHAUD, 2007; BONGARTZ *et al.*, 2006; LACY *et al.*, 2008; GOLDSCHMIDT *et al.*, 2008).

3.1.6.2.5.2 Antagonistas de IL-1

Anakinra foi aprovado pelo FDA, em 2001; todavia, ainda não se encontra disponível no Brasil (BÉRTOLO *et al.*, 2009). Trata-se de um análogo recombinante não glicosilado do antagonista dos receptores da IL-1 (IL-1Ra) humano, que pode ser usado em monoterapia, porém, apresenta maior efetividade quando associado a MMCDs, principalmente com metotrexato de sódio (COHEN *et al.*, 2004; PUCINO; HARBUS; GOLDBACH-MANSKY, 2006). Sua meia-vida é curta (5,9 horas), requer administrações diárias de 100mg por via subcutânea, e o início da resposta clínica pode ser observado entre o primeiro e terceiro mês de terapia (CAPRIOTTI, 2004; MAJITHIA; GERACI, 2007; LACY *et al.*, 2008).

O efeito adverso mais comum, associado ao uso de anakinra, são reações no local de administração (50-81%); entretanto, também podem ocorrer infecções oportunistas, leucopenia e trombocitopenia, bem como risco aumentado de doenças linfoproliferativas. Devido à falta de estudos bem controlados, este medicamento não deve ser utilizado em mulheres grávidas ou crianças (CAPRIOTTI, 2004; PUCINO; HARBUS; GOLDBACH-MANSKY, 2006; LACY *et al.*, 2008). A associação de anakinra a agentes antiTNF α é contraindicada devido ao risco aumentado de infecções (OLSEN; STEIN, 2004; PUCINO; HARBUS; GOLDBACH-MANSKY, 2006).

O moderado efeito terapêutico do anakinra surpreendeu os pesquisadores em vista do papel central da IL-1 na fisiopatologia da inflamação na artrite reumatóide. Por esse motivo, outros agentes

antagonistas dos efeitos da IL-1 estão em desenvolvimento (CRUVINEL *et al.*, 2008).

3.1.6.2.5.3 Anticorpos anticélulas B

As células B podem atuar como células apresentadoras de antígenos, como secretoras de citocinas pró-inflamatórias, inclusive TNF- α , e de autoanticorpos, como o fator reumatóide.

Rituximabe é um anticorpo monoclonal quimérico contra o antígeno de superfície CD-20. Este antígeno é um marcador celular, expresso na membrana de células B (precursoras e maduras), que desaparece durante a maturação destas células em células plasmáticas. A ligação de rituximabe ao CD-20 desencadeia reações imunológicas que mediam a lise da célula B, por meio de três possíveis mecanismos: citotoxicidade complemento-dependente, citotoxicidade celular anticorpo-dependente e indução de apoptose (COIFFIER *et al.*, 2002; GAFFO; SAAG; CURTIS, 2006; CARVALHO JUNIOR *et al.*, 2009).

Este anticorpo foi originalmente desenvolvido para o tratamento do linfoma não Hodgkin, recorrente ou refratário, pois mais de 90% dos linfomas de células B apresentam, na membrana, o antígeno CD20. Entretanto, em virtude de sua capacidade de promover depleção transitória de células B e do papel patogênico destas células na artrite reumatóide, o rituximabe passou a ser considerado uma opção terapêutica no tratamento desta patologia (EDWARDS; CAMBRIDGE, 2001; LOPES *et al.*, 2008; CARVALHO JUNIOR *et al.*, 2009). Ensaios clínicos demonstram a eficácia e segurança deste medicamento, sozinho ou em combinação com metotrexato de sódio, em pacientes refratários a MMCDs e a agentes antiTNF α (EDWARDS *et al.*, 2004; COHEN *et al.*, 2005; KEYSTONE *et al.*, 2005; EMERY *et al.*, 2006).

Em março de 2006, esse medicamento foi aprovado pelo FDA, para o tratamento de artrite reumatóide moderada a severa, em combinação com metotrexato de sódio, em pacientes que apresentarem intolerância ou resposta inadequada a uma ou mais terapias com agentes antiTNF α . No mesmo ano, este uso também foi aprovado pela Anvisa (LOPES *et al.*, 2008).

O tratamento com rituximabe consiste em duas doses intravenosas de 1.000mg, administradas com intervalo de duas semanas. A administração prévia de metilprednisolona na dose de

100mg, intravenosa, trinta minutos antes da infusão, ou seu equivalente, é recomendada para prevenir reações de infusão (CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH, 2006; GAFFO; SAAG; CURTIS, 2006; LACY *et al.*, 2008). Não há definição quanto à repetição dos cursos de tratamento. Admite-se que um novo curso de rituximabe pode ser realizado, em pacientes que demonstraram resposta satisfatória ao primeiro, com intervalo de, no mínimo, seis meses (CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH, 2006).

Embora, geralmente, bem tolerado seu uso pode resultar em reações de infusão, febre, dor de cabeça, náuseas, citopenia, manifestações cutâneas, tais como *rash*, pênfigo induzido pelo medicamento e síndrome de *Stevens-Johnson*, e reativação de hepatite B (LACY *et al.*, 2008; EDWARDS *et al.*, 2004; COHEN *et al.*, 2005; LOPES *et al.*, 2008). Infecções graves são eventos adversos menos frequentes, cerca de 2% dos casos, já infecções oportunistas, incluindo tuberculose, não foram observadas (COHEN *et al.*, 2005; BÉRTOLO *et al.*, 2009).

3.1.6.2.5.4 Moduladores da coestimulação de células

Abatacepte é o primeiro agente modulador da coestimulação de células T, aprovado pelo FDA, em 2005, para o tratamento de pacientes adultos portadores de artrite reumatóide moderada a severa, que apresentarem resposta incompleta ao tratamento com MMCDs ou agentes antiTNF α (PUCINO; HARBUS; GOLDBACH-MANSKY, 2006).

Trata-se de uma proteína solúvel, constituída pela fusão do domínio extracelular do antígeno 4 do linfócito T citotóxico (CTLA4) com o fragmento da porção Fc da IgG1 humana. Apresenta alta afinidade de ligação com CD28, presente nas células T, competindo com a ligação do CD80 e CD86 expressos nas células apresentadoras de antígeno e interferindo no coestímulo necessário para a ativação das células T (KREMER *et al.*, 2005; PUCINO; HARBUS; GOLDBACH-MANSKY, 2006). É administrado por via intravenosa, durante trinta minutos, em doses que variam conforme o peso do paciente; a segunda dose deve ser administrada após duas a quatro semanas, sendo que as doses de manutenção devem ser realizadas a cada quatro semanas (GENOVESE *et al.*, 2005; BÉRTOLO *et al.*, 2009).

Estudos realizados demonstraram maior eficácia de abatacepte, quando comparado ao placebo, em pacientes com resposta inadequada a MMCDs, bem como a agentes antiTNF α , não apenas em achados clínicos e radiológicos, mas também em relação à qualidade de vida dos pacientes (GENOVESE *et al.*, 2005; EMERY *et al.*, 2006; WEINBLATT *et al.*, 2006; SCHIFF *et al.*, 2008; WELLS *et al.*, 2008). A associação com metotrexato de sódio é mais eficaz do que a monoterapia. Não deve ser administrado com agentes antiTNF α , pois esta associação pode resultar no aparecimento de infecções graves (GENOVESE *et al.*, 2005; WEINBLATT *et al.*, 2007; BÉRTOLO *et al.*, 2009).

Evidências científicas sugerem que abatacepte é relativamente bem tolerado e seguro (MORELAND *et al.*, 2002; PUCINO; HARBUS; GOLDBACH-MANSKY, 2006). Os principais efeitos adversos relacionados ao seu uso incluem dor de cabeça, infecções de vias aéreas superiores, nasofaringite, reações de infusão, náuseas e infecções oportunistas (MORELAND *et al.*, 2002; PUCINO; HARBUS; GOLDBACH-MANSKY, 2006; LACY *et al.*, 2008).

3.2 Componente Especializado da Assistência Farmacêutica

3.2.1 Programa de Medicamentos Excepcionais

O fornecimento de medicamentos de alto custo no Brasil remonta à década de 1970, quando a aquisição era realizada pela Central de Medicamentos (CEME) para atender às solicitações de médicos vinculados ao Instituto Nacional de Assistência Médica da Previdência Social (INAMPS) e às pressões realizadas por associações de pacientes, que buscavam acesso a tratamentos de elevado custo (SILVA, 2000; BLATT, 2005). Desde então, vários dispositivos legais foram publicados visando à regulamentação destas aquisições: Portaria Interministerial MPAS/MS/MEC n. 03/1982 (BRASIL, 1982), Portaria SAS/MS n. 142/1993 (BRASIL, 1993), Portaria SAS/MS n. 102/1995 (BRASIL, 1995), Portaria SAS/MS n. 204/1996 (BRASIL, 1996a), Portaria SAS/MS n. 205/1997 (BRASIL, 1997), Portaria GM/MS n. 2.043/1996 (BRASIL, 1996b), Portaria GM/MS n. 2.042/1996 (BRASIL, 1996c), Portaria SAS/MS n. 409/1999 (BRASIL, 1999a), Portaria GM/MS n. 1.481/1999 (BRASIL, 1999b), Portaria GM/MS n. 1.310/1999 (BRASIL, 1999c), Portaria SAS/MS n. 341/2001 (BRASIL, 2001a), Portaria SAS/MS n. 346/2001

(BRASIL, 2001b), Portaria GM/MS 1.318/2002 (BRASIL, 2002a) e Portaria SAS/MS n. 921/2002 (BRASIL, 2002b).

Originalmente, foram contemplados medicamentos para pacientes transplantados, renais crônicos e portadores de nanismo hipofisário (SILVA, 2000; BRASIL, 2004a). No entanto, a história dos medicamentos excepcionais, com o formato semelhante ao existente hoje, se iniciou em 1993, quando, por intermédio da Portaria SAS/MS n. 142/1993, os medicamentos Ciclosporina e Eritropoietina Humana, destinados aos pacientes transplantados e renais crônicos, respectivamente, foram incluídos na tabela de valores de procedimentos do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS) (BRASIL, 1993). A partir de então, surgiu o modelo de cofinanciamento entre a União e Estados/Distrito Federal para este grupo de medicamentos (BRASIL, 2004b; BLATT, 2005).

Complementarmente, por meio do ofício circular n. 418, a Secretaria de Assistência à Saúde (SAS), do Ministério da Saúde, informa sobre a Portaria n. 142/1993 e relaciona outros medicamentos que seriam pagos por Guia de Autorização de Procedimento (GAP) (13 substâncias ativas em 22 diferentes apresentações). Havia, portanto, 15 substâncias padronizadas, em 31 apresentações (SILVA, 2000; BRASIL, 2004a).

Nesse período, grupos de pacientes, portadores de doenças sem cobertura terapêutica, começaram a se mobilizar para que os medicamentos de que necessitavam fossem disponibilizados pelo SUS (SILVA, 2000). A Portaria SAS/MS n. 102/1995 padroniza uma nova relação de medicamentos excepcionais a serem pagos por meio da GAP. Somados aos medicamentos com cobertura pelo sistema SIA/SUS, a relação passou a contemplar 22 fármacos em 33 apresentações (BRASIL, 1995; BLATT, 2005).

Em novembro de 1996, pode ser considerado um novo marco na história dos medicamentos excepcionais. Por meio da Portaria SAS/MS n. 204/1996, estabeleceram-se medidas para efetivamente monitorar os gastos com estes medicamentos (BRASIL, 1996a). Esta Portaria foi muito importante do ponto de vista operacional e de controle, pois determinou critérios de organização, como a criação de códigos na tabela do SIA/SUS para a informatização, estabeleceu que a dispensação dos medicamentos excepcionais seria responsabilidade do serviço público, instituiu o formulário de Solicitação de Medicamentos

Excepcionais (SME) e complementou a padronização, que passou a conter 32 substâncias com 53 apresentações (BRASIL, 1996a).

A Portaria SAS/MS n. 409/1999 instituiu procedimentos para o fornecimento dos medicamentos excepcionais, tais como: controle individualizado dos pacientes por meio do Cadastro de Pessoa Física (CPF), CIDs-10 e quantidades máximas de medicamentos. Além disso, definiu-se que o fornecimento dos medicamentos seria autorizado por meio da emissão de uma Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade/Custo (APAC). No final de cada mês, o Estado encaminhava *on-line* o faturamento das APACs para o Ministério da Saúde (BRASIL, 1999a).

Por intermédio da Portaria GM/MS n. 1.310/1999, foi criada uma Comissão de Assessoria Farmacêutica à Secretaria de Assistência à Saúde (SAS), cuja finalidade foi a de estabelecer critérios técnicos para seleção, inclusão, exclusão e substituição de medicamentos excepcionais, deste modo ampliando a lista de medicamentos padronizados (BRASIL, 2004a; SOUZA, 2002).

A partir de 2000, a Secretaria de Assistência à Saúde implantou consultas públicas, com a finalidade de definir, em nível nacional, Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDTs) para as diversas patologias em que estivessem indicados tratamentos com os medicamentos excepcionais (CERQUEIRA, 2003; BLATT, 2005). Os PCDTs são elaborados com a participação de consultores multidisciplinares e baseados nas melhores evidências científicas disponíveis. Inicialmente, cada Protocolo é publicado na forma de consulta pública (BRASIL, 2004a; BLATT, 2005).

Esses Protocolos têm como objetivo racionalizar a prescrição e o fornecimento dos medicamentos, estabelecendo claramente os critérios de diagnóstico de cada patologia, o tratamento preconizado com os medicamentos disponíveis nas respectivas doses, mecanismos de controle, acompanhamento e verificação de resultados dos tratamentos (PICON; BELTRAME, 2002).

Após a implementação dos primeiros 5 protocolos, foi publicada a Portaria SAS/MS n. 341/2001, ampliando, novamente, os itens padronizados, incluindo as respectivas CIDs-10 e os novos valores de procedimentos para alguns itens. Na ausência de PCDTs nacionais poderiam ser elaborados Protocolos Clínicos Estaduais (BRASIL, 2001a; SOUZA, 2002).

Em 2002, foram publicados mais 26 protocolos, totalizando 31 PCDTs, que constituíram o livro publicado pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2004b). Ainda no mesmo ano, a lista de medicamentos padronizados foi ampliada três vezes, por meio das Portarias SAS/MS n. 346/2001, GM/MS n. 1.318/2002 e SAS/MS n. 921/2002, passando para 101 princípios ativos, em 226 diferentes apresentações (BRASIL, 2001b; BRASIL, 2002a; BRASIL, 2002b).

O conjunto desses medicamentos, com a respectiva indicação terapêutica determinada por meio da CID-10, foi denominado de Programa de Medicamentos Excepcional.

O incremento no número de medicamentos e as medidas estabelecidas por meio das Portarias publicadas em 2002 não se refletiram de imediato na assistência, visto que as Secretarias Estaduais da Saúde, além do entrave econômico, provocado pela ampliação de quase 50% do quantitativo de medicamentos, não estavam preparadas para assumir o aumento da demanda, tendo em vista a organização da dispensação destes medicamentos, a necessidade de identificação de Centros de Referência, treinamento dos profissionais envolvidos, bem como infraestrutura para o planejamento da programação, aquisição, e distribuição dos medicamentos (CERQUEIRA, 2003; BRASIL, 2004a).

Adicionalmente a esses fatores, o elenco constante da Portaria GM/MS n. 1.318/2002 contemplou patologias consideradas de responsabilidade da esfera municipal, por constarem em políticas de atenção básica; no entanto, outras continuaram sem assistência. Este fato determinou conflitos entre instâncias gestoras, Ministério Público e pacientes, uma vez que o acesso aos medicamentos excepcionais seguia uma logística própria, que diferia da sistemática adotada para outros medicamentos no SUS (BRASIL, 2004a).

Segundo levantamento feito pelo Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS) junto às Secretarias Estaduais da Saúde, o número de pacientes cadastrados neste Programa aumentou substancialmente, sendo que os gastos, em 2005, referentes à aquisição destes medicamentos foram de, aproximadamente, R\$ 1,7 bilhões, dos quais R\$ 718 milhões referiam-se à contrapartida dos Estados, o que representou um cofinanciamento da ordem de 40% (BRASIL, 2006c).

Os crescentes valores financeiros aplicados no Programa, associados às dificuldades operacionais, foram alvo de preocupação do CONASS, durante o período de 2003 a 2006 (BRASIL, 2007a).

As Portarias GM/MS n. 399, de 22 de fevereiro de 2006 (Diretrizes do Pacto pela Saúde), e GM/MS n. 204, de 29 de janeiro de 2007, apontaram para uma nova estruturação do programa (BRASIL, 2006d; BRASIL, 2007a).

3.2.1.1 Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional

Em 2006, o Ministério da Saúde, em pactuação na Comissão Intergestores Tripartite, realizou a revisão do Programa de Medicamentos Excepcionais, por meio da Portaria GM/MS n. 2.577/2006. Esta Portaria definiu claramente os objetivos e as responsabilidades dos Estados/Distrito Federal e da União, em relação ao denominado Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional (CMDE) e redefiniu o conjunto de procedimentos e respectivos valores de cofinanciamento do Grupo 36 - Medicamentos da Tabela de Procedimentos do SIA/SUS. Estabeleceu, ainda, a implantação de um sistema informatizado para o gerenciamento técnico e operacional do CMDE, atualmente denominado SISMEDEX (BRASIL, 2006b).

Até o final de 2006, havia 104 substâncias ativas padronizadas, referentes a 221 diferentes apresentações (ALEXANDRE, 2009). Além disso, foram publicados mais 9 PCDTs e a revisão do Protocolo da artrite reumatóide.

A Portaria SAS/MS n. 768/2006 extinguiu os formulários de Solicitação de Medicamentos Excepcionais (SME) e os modelos atuais dos formulários de APAC, bem como definiu um novo modelo de laudo para solicitação/autorização deste grupo de medicamentos, denominado Laudo para Solicitação/Autorização de Medicamentos de Dispensação Excepcional e Estratégicos (LME) (BRASIL, 2006e).

Em relação à artrite reumatóide, a Portaria 2.577/2006 inseriu a CID-10 M08.0 (artrite reumatóide juvenil), incluiu os agentes biológicos adalimumabe e etanercepte e excluiu o medicamento azatioprina da lista de medicamentos padronizados para esta patologia. Estabeleceu, também, que os procedimentos relacionados aos agentes biológicos, para esta enfermidade, seriam cobrados por tratamento mensal e não

por unidade, sendo que a quantidade máxima mensal autorizada destes medicamentos seria referente a um tratamento (BRASIL, 2002; BRASIL, 2006a).

Os recursos financeiros gastos com o CMDE envolviam cifras expressivas e vinham aumentando nos últimos anos, conforme mostra a Tabela 1.

Tabela 1 - Gasto federal e estadual do SUS com Medicamentos de Dispensação Excepcional nas Secretarias Estaduais de Saúde de 2002 a 2008, em reais.

ANO	Recursos Federais (R\$)	Recursos Estaduais (R\$)	TOTAL (R\$)
2002	434.339.005	180.916.234	615.255.239
2003	523.721.259	527.164.730	1.050.885.989
2004	901.465.173	547.314.282	1.448.779.455
2005	1.206.640.561	718.854.126	1.925.494.687
2006	1.408.634.951	720.754.330	2.129.389.281
2007	1.845.367.761	760.423.001	2.605.790.762
2008	ND	ND	3.100.000.000*

***Observação:** Valor total de 2008, estimado, considerando um crescimento médio de 20% nos gastos em relação a 2007.

Fonte: BRASIL (2009c).

Segundo o CONASS (BRASIL, 2009c, p. 39),

o aumento de gastos está diretamente relacionado à elevação do número de pacientes, à ampliação dos medicamentos listados na tabela a partir principalmente de 2002 e às alterações nos preços. É preocupante a proporção que os gastos com esses medicamentos têm tomado em relação às demais despesas do Sistema Único de Saúde.

E completa:

O CMDE pelos custos atuais já representa, junto com as despesas com a assistência de média e alta complexidade ambulatorial e hospitalar e a atenção primária, um dos itens de maior gasto do

SUS. O crescimento exponencial de seus gastos pode em médio prazo trazer sério desequilíbrio para a manutenção do sistema público de saúde no Brasil (BRASIL, 2009c, p. 39).

3.2.1.2 Componente Especializado da Assistência Farmacêutica

O Ministério da Saúde, juntamente com o CONASS e o Conselho Nacional de Secretários Municipais de Saúde (CONASEMS), conduziu a revisão da Portaria n. 3.237/2007⁴, em consonância com a revisão do CMDE, que passou a ser denominado de Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), em conformidade com a Portaria GM/MS n. 2.981, de 26 de novembro de 2009. Isto porque, muitos dos medicamentos, previstos nos PCDTs das doenças cobertas pelo CEAF, são medicamentos essenciais, de baixo custo, previstos na Relação Nacional de Medicamentos (RENAME), e que, portanto, devem ter o acesso assegurado pelos municípios e pelo Distrito Federal, no âmbito da atenção básica. Estes medicamentos, na sua grande maioria, também estão presentes no Elenco de Referência Nacional, sendo, portanto, custeados com os recursos tripartites do Componente Básico da Assistência Farmacêutica. Sendo assim, procurou-se eliminar a sobreposição de medicamentos nos elencos destes dois Componentes (BRASIL, 2009d).

O artigo 8, da Portaria GM/MS n. 2.981/2009, define o CEAF como:

[...] uma estratégia de acesso a medicamentos no âmbito do SUS, caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em PCDTs publicados pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2009a, p. 2).

A ampliação da cobertura, buscando a integralidade do tratamento medicamentoso, considerou o aumento das evidências científicas sobre os medicamentos, nos últimos anos, e o fato de as doenças requererem cuidados específicos em todas as fases de tratamento. Sendo assim, as Portarias GM/MS n. 2.981/2009 e GM/MS

⁴ Aprova as normas de execução e de financiamento da assistência farmacêutica na atenção básica em saúde.

n. 2.982/2009 eliminaram o conceito de medicamentos excepcionais, relacionados aos fármacos mais caros (BRASIL, 2009a; BRASIL, 2009b; BRASIL, 2010a). E, segundo o diretor do Departamento de Assistência Farmacêutica do Ministério (BRASIL, 2010a, p. 1),

a preocupação do SUS não é categorizar os medicamentos pelo seu preço, mas oferecer toda a linha de cuidado para os portadores dessas doenças, tanto na assistência primária quanto nos procedimentos mais complexos.

Conforme Alexandre (2009, p. 14) este novo Componente tem como objetivos:

1. Definição de responsabilidades para cada esfera de gestão em relação a doenças e fármacos/medicamentos;
2. Garantia de uma linha de cuidado mediante a integralidade do tratamento;
3. Ampliação de cobertura para doenças relevantes do ponto de vista clínico-epidemiológico;
4. Incorporação/desincorporação de medicamentos;
5. Otimização dos recursos orçamentários disponíveis.

Os medicamentos que fazem parte das linhas de cuidado para as doenças contempladas neste Componente estão divididos em três grupos com características, responsabilidades e formas de organização distintas. Os grupos foram constituídos considerando critérios como: complexidade da doença a ser tratada ambulatorialmente; garantia da integralidade do tratamento da doença no âmbito da linha de cuidado e manutenção do equilíbrio financeiro entre as esferas de gestão (BRASIL, 2009a).

A Portaria GM/MS n. 2.981/2009 além de incrementar a lista de medicamentos padronizados, totalizando 144 substâncias ativas disponíveis em 308 apresentações diferentes, aumentou a aquisição centralizada de 11 para 41 fármacos, incluindo os agentes biológicos adalimumabe, etanercepte e infliximabe, padronizou novas CIDs-10 para procedimentos já existentes, aumentando para 289 CIDs-10 contempladas e transferiu 10 itens do CEAF para o Componente Básico da Assistência Farmacêutica (BRASIL, 2009a).

Até o final de 2010, sob a coordenação do Ministério da Saúde e em parceria com o Hospital Alemão Oswaldo Cruz, especialistas

revisarão todos os 53 protocolos já publicados e elaborarão outros 26, totalizando 79 diretrizes para garantir o tratamento seguro e eficaz da população em toda a rede do SUS. Até maio, foram publicados 27 Protocolos Clínicos, sendo 4 republicações e 23 consultas públicas (BRASIL, 2010c).

A ampliação do financiamento de medicamentos no SUS permitiu a oferta de tratamento integral para 79 enfermidades pertencentes ao Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, entre elas a artrite reumatóide, disponibilizando medicamentos tanto para as fases iniciais de tratamento quanto para as intermediárias e avançadas, conforme mostra a Figura 5.

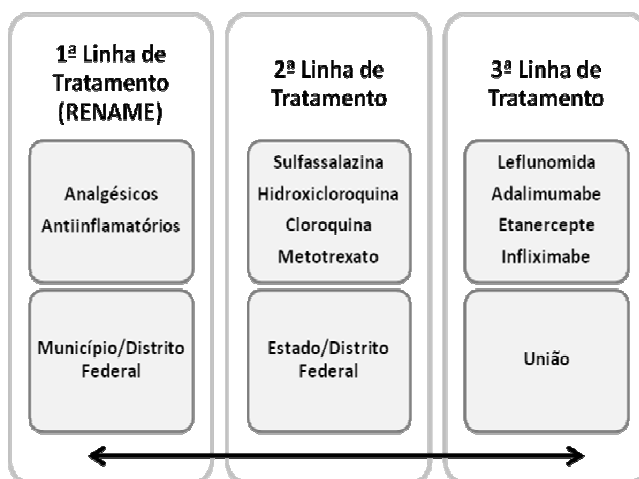


Figura 5 - Linha de cuidado para a artrite reumatóide.

Fonte: Adaptada de Brasil (2009d).

3.2.1.3 Componente Especializado da Assistência Farmacêutica em Santa Catarina

No Estado de Santa Catarina e no município de Florianópolis, os pacientes portadores de artrite reumatóide já tinham acesso integral ao tratamento desta patologia, pois a 1ª e 2ª linhas de tratamento já eram disponibilizadas pela Secretaria Municipal e Estadual de Saúde, respectivamente.

Em Santa Catarina, o CEAF é gerenciado pela Diretoria de Assistência Farmacêutica da Secretaria de Saúde do Estado de Santa Catarina (DIAF/SES/SC). Esta foi instituída com o intuito de planejar, coordenar e executar as ações inerentes à Assistência Farmacêutica, entendida em seu conceito amplo e não apenas quanto à aquisição e a distribuição de medicamentos, visando ao acesso e ao uso racional destes (BLATT, 2005; SES/SC, 2007).

O Estado de Santa Catarina é descentralizado em 36 regiões, as chamadas Secretarias de Desenvolvimento Regional; contudo, a DIAF/SES/SC utiliza uma divisão anterior, com 18 regionais de saúde. Além das 18 regionais, há também 55 Secretarias Municipais de Saúde, onde o Componente foi desconcentrado, totalizando 73 Centros de Custo. Os Centros de Custo são locais onde os usuários recebem informações sobre o funcionamento do Componente, onde é feita abertura dos processos para solicitação de medicamentos, organização, conferência e encaminhamento dos documentos à DIAF/SES/SC, programação e dispensação dos medicamentos.

A etapa de avaliação dos processos de solicitação dos medicamentos é realizada por uma equipe técnica presente na DIAF/SES/SC, que analisa a documentação contida no processo e verifica se esta atende aos pré-requisitos estabelecidos pelos PCDTs para cada patologia. O gerenciamento das informações é informatizado por meio de um sistema estadual, denominado MEDEXP, em parceria com o SISMEDEX. Ambos permitem o controle de todas as solicitações que chegam à DIAF, bem como a quantidade mensal que cada paciente utiliza de cada medicamento, os dados pessoais, a quantidade de medicamento a ser enviada a cada centro de custo, entre outras formas de gerenciamento (BLATT, 2005; BRASIL, 2010b).

Em Florianópolis, a partir de março de 2008, os pacientes passaram a receber a medicação do CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF. Esta tem como objetivo qualificar a Assistência Farmacêutica no SUS, por meio da viabilização e estruturação de serviços de dispensação de medicamentos de programas governamentais, adotando a lógica do uso racional de medicamentos. A Farmácia Escola UFSC/PMF é uma iniciativa envolvendo a Secretaria Municipal de Saúde e a Universidade Federal de Santa Catarina, para atender aos moradores de Florianópolis.

3.3 Avaliação Econômica em Saúde

Segundo Montoya Diaz (2001, p. 185),

verifica-se, não apenas no Brasil, mas também em todos os países desenvolvidos, a existência de duas grandes crises na área da saúde: crise financeira, decorrente dos custos crescentes, normalmente associados à introdução de novas tecnologias na área da saúde [...] e uma crise de conhecimento, originada pela explosão de novas informações associadas às novas tecnologias, que acaba provocando grande desorientação entre os profissionais da área quanto ao que deve ou não ser adotado.

Ainda não sendo o único fator, a incorporação de novas tecnologias, cada vez mais dispendiosas, é apontada como a principal contribuinte para a elevação dos custos na área da saúde (NEWHOUSE, 1992; BRASIL, 2009e). O peso significativo atribuído às tecnologias no aumento dos custos resulta da especificidade de sua utilização. Na saúde, novos procedimentos e novas técnicas de tratamento são incorporados pelos diversos profissionais, de forma muitas vezes acelerada, e antes mesmo de evidências suficientes que comprovem sua segurança, eficácia e efetividade. Além disso, diferente do que ocorre em diversos setores econômicos, as tecnologias na área da saúde não são substitutivas; pelo contrário, tendem a ser cumulativas, favorecendo a duplicidade de meios para fins idênticos, transferindo custos desnecessários para a sociedade e gerando ineficiência do sistema (BRASIL, 2007b; BRASIL, 2009e).

A Portaria GM/MS n. 2.510/2005, que instituiu a Comissão para Elaboração da Política de Gestão Tecnológica (CPG) no âmbito do SUS, conceitua tecnologias em saúde como os

medicamentos, materiais e procedimentos, sistemas organizacionais, informacionais, educacionais e de suporte, e os programas e protocolos assistenciais, por meio dos quais a atenção e os cuidados de saúde são prestados (BRASIL, 2005, p. 2).

De maneira similar, o Escritório de Avaliação Tecnológica do Congresso Americano (OFFICE OF TECHNOLOGY ASSESSMENT, 1978, p. xii) as define como um

[...] conjunto amplo de elementos, que vão desde conhecimentos concretamente incorporados em artefatos — medicamentos, vacinas e equipamentos — aos vários conhecimentos subjacentes a novos procedimentos médico-cirúrgicos usados no cuidado médico, bem como os sistemas organizacionais e de apoio mediante os quais este cuidado é dispensado.

Diante de um cenário de elevação de gastos, restrição de recursos, e de reestruturação dos serviços de saúde, visando a uma maior efetividade e melhor utilização do dinheiro, os gestores se vêem pressionados e têm demandado informações coerentes e fundamentadas sobre os benefícios das tecnologias em saúde e o seu impacto sobre os serviços, para racionalizarem a tomada de decisão e justificarem os investimentos e os cortes orçamentários (PANERAI; MOHR, 1989).

É uma questão central, no pensamento econômico, o fato de que os recursos são escassos e finitos, quer seja em termos humanos, temporais, financeiros, físicos e estruturais, e as escolhas devem ser e são feitas todos os dias. Sem a realização de uma análise cuidadosa de todos os aspectos envolvidos em uma intervenção, seus custos e suas consequências, decisões equivocadas podem eventualmente ser adotadas na prática (DRUMMOND *et al.*, 2005). Sendo assim, as avaliações econômicas em saúde tornam-se uma ferramenta importante para a tomada de decisão em diversas situações que visem à saúde do indivíduo ou da coletividade.

Conforme pontuado por Drummond e colaboradores (2005), as avaliações econômicas completas em saúde são técnicas analíticas formais que permitem comparar duas ou mais alternativas de ação, tanto em termos de seus custos (*inputs*) como de seus resultados (*outputs*), positivos e negativos. Estas análises comparativas ponderam os “valores” dos recursos aplicados e dos resultados obtidos (BRASIL, 2009e).

O principal objetivo das avaliações econômicas em saúde é apoiar tomadas de decisão de forma socialmente eficiente, considerando que as escolhas, diante da incerteza afeita ao setor de saúde e sob menor probabilidade de risco, contribuam para uma repartição mais equânime das intervenções e, por decorrência, gerem efetivos ganhos em saúde (SANCHO; VARGENS, 2009).

Os diferentes tipos de análise econômica, que podem ser realizadas, dependem dos vínculos estabelecidos entre os custos e os resultados de uma intervenção. Existem estudos que examinam a relação entre custos e consequências ou resultados de uma intervenção; são os chamados estudos de custo-resultado. Outro grupo calcula custos e consequências, mas sem estabelecer uma relação ou vínculo formal entre estes: são os estudos de custos-consequência (BRASIL, 2009e).

Entre os primeiros, enquanto o uso dos recursos é sempre mensurado em unidades monetárias, as formas de mensuração dos resultados das intervenções em saúde diferem, definindo quatro tipos de análise: custo-minimização, custo-efetividade, custo-utilidade e custo-benefício (DRUMMOND *et al.*, 2005; SANCHO; VARGENS, 2009). É o problema de decisão que define o tipo de análise (BRASIL, 2009e).

Quando não é possível vincular os recursos aos resultados, por meio de um critério explícito, não se têm avaliações econômicas completas e sim parciais. Dentre as avaliações econômicas parciais, destaca-se os estudos de custo-consequência, que procuram fazer um inventário de todos os custos incorridos e de todos os resultados, positivos ou negativos, que são apresentados separadamente de uma forma desagregada (BRASIL, 2009e). Os estudos de custo-consequência podem constituir uma base preparatória para uma avaliação econômica futura ou na análise de impacto de uma intervenção.

Ainda outro tipo de avaliação econômica bastante comum são os estudos de custo-doença, que têm por objetivo estimar a carga ou o impacto econômico de uma doença, em particular, para priorizar a alocação de recursos em políticas públicas de saúde, orientar fundos para a pesquisa e identificar as doenças que mais comprometem o orçamento da saúde (RICE, 2000; SEGEL, 2006; CORDEIRO, 2008; BRASIL, 2009e; ARAÚJO, 2010).

O ponto de partida na estimativa do custo de uma doença é definir a perspectiva do estudo, pois os custos a serem incluídos (diretos, indiretos e intangíveis) dependerão da perspectiva adotada (BRASIL, 2009e; ARAÚJO, 2010).

Existem duas abordagens básicas para os estudos de custo-doença: a de incidência e a de prevalência. O método de prevalência é o mais comumente usado e estima o custo total da doença incorrido em um ano específico. Já a abordagem baseada na incidência necessita

de um quantitativo maior de dados e envolve o cálculo dos custos ao longo da vida de todos os casos novos diagnosticados em um determinado ano (KOOPMANSCHAP, 1998; AKOBUNDU *et al.*, 2006; SEGEL, 2006; BRASIL, 2009e).

Embora os estudos de custo-doença sejam as análises econômicas mais comuns na Itália e organizações, tais como a Organização Mundial de Saúde, o Banco Mundial e o Sistema Nacional de Saúde inglês os considerem bastante úteis, alguns economistas da área da saúde questionam seus benefícios, como ferramenta para tomada de decisão (KOOPMANSCHAP, 1998; CURRIE *et al.*, 2000; RICE, 2000; TARRICONE, 2006; BRASIL, 2009e). A simples identificação de uma área com alto volume de gastos não fornece informações suficientes para sugerir ineficiência, de modo que não deve receber precedência automática sem maiores detalhes e análise. Uma alocação ineficiente de recursos existe apenas quando os recursos puderem gerar maiores benefícios se utilizados em outras áreas ou condições mórbidas; sem uma compreensão dos resultados ganhos, não é possível avaliar se os gastos em uma determinada área são ou não eficientes. Neste sentido, as avaliações econômicas completas fornecem informações adicionais não incluídas nos estudos de custo-doença, que podem ser usadas para determinar o melhor curso de ação, onde a escolha e o uso de tecnologias em saúde podem ser priorizados (CURRIE *et al.*, 2000; BRASIL, 2009e).

Os estudos de custo-doença empregam diferentes métodos que limitam sua comparabilidade. Como os resultados podem variar, enormemente, dependendo da perspectiva, fonte de dados e inclusão de custos indiretos, todos estes elementos necessitam estar bem explicitados na metodologia do estudo (RICE, 2000; BRASIL, 2009e).

Em virtude da importância das avaliações econômicas na formulação de políticas públicas em saúde, alguns países criaram instituições com esta finalidade, tais como: o *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), no Canadá (GLENNIE *et al.*, 1999; HAILEY, 2007), e o *National Institute for Clinical Excellence* (NICE), no Reino Unido (RAWLINS, 1999; FOX-RUSHBY; CAIRNS, 2005). No Brasil, por meio da Portaria GM/MS n. 1.418, de 24 de julho de 2003, o Ministério da Saúde criou o Conselho de Ciência, Tecnologia e Inovação do Ministério da Saúde (CCTI/MS). Este Conselho, coordenado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE), possui

entre as suas atribuições: implantar a Política de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde; definir diretrizes e promover a avaliação de tecnologias visando à incorporação de novos produtos e processos pelos gestores, prestadores e profissionais dos serviços de saúde. Para operacionalizar esta responsabilidade, em novembro do mesmo ano, foi criado o Grupo de Trabalho Permanente de Avaliação de Tecnologias em Saúde (GT ATS), coordenado pelo Departamento de Ciência e Tecnologia, com o objetivo de coordenar e acompanhar as atividades de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), de interesse para o sistema de saúde (BRASIL, 2006f; BRASIL, 2009f).

Em 2006, foi criada, por meio das Portarias n. 152/2006 e 3.323/2006, a Comissão para Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde (CITEC), coordenada pela Secretaria de Atenção à Saúde (SAS). No ano de 2008, a Portaria n. 2.587/2008 transferiu a coordenação da CITEC para a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE). É de responsabilidade da CITEC gerenciar o processo de incorporação de tecnologias, elaborar rotinas, fluxos e recomendações, para apoiar a decisão gestora (BRASIL, 2006f; BRASIL, 2009).

3.3.1 Diretrizes Metodológicas Recomendadas para Estudos de Avaliação Econômica em Saúde

No início da década de 90, começou uma preocupação com a variabilidade das metodologias empregadas na elaboração de avaliações econômicas em saúde, sendo assim, com o intuito de padronizar a conduta metodológica, muitos países desenvolveram suas próprias diretrizes (BRASIL, 2008; SANCHO, 2008).

Em 1992, a Austrália foi o primeiro país a formalizar e adotar diretrizes para a avaliação econômica de produtos farmacêuticos, como exigência para reembolso de valores pelo Sistema Nacional de Saúde. Subsequentemente, outros países como Canadá, Finlândia, Holanda, Portugal, Reino Unido passaram a adotar a mesma prática (GROBLER, 1999; HJELMGREN; BERGGREN; ANDERSSON, 2001; FOX-RUSHBY; CAIRNS, 2005).

Em 1994, o *Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment* (CCOHTA), uma entidade reconhecida internacionalmente entre outros feitos, pelo seu papel de fomentar análises econômicas de

tecnologias em saúde, publicou a primeira edição dos *Guidelines for Economic Evaluation of Pharmaceuticals: Canada*, salientando a importância de estudos econômicos de medicamentos no processo de tomada de decisão. Em 2006, o CCOHTA tornou-se CADTH, refletindo a expansão do seu papel como agência reguladora (GLENNIE *et al.*, 1999; HAILEY, 2007).

Na Holanda, em 1997, o Ministério da Saúde solicitou ao *Health Care Insurance Board* a formulação de *guidelines* para avaliações farmacoeconômicas, mas, apenas no ano de 2005, este tipo de avaliação foi completamente incorporada ao processo de decisão para inclusão de novos e inovadores fármacos (BANTA; WIT, 2008).

No Reino Unido, em 1999, foi instituído o NICE (NATIONAL INSTITUTE FOR CLINICAL EXCELLENCE, 2004), órgão do Sistema Nacional de Saúde inglês (NHS), com o objetivo de prover diretrizes ao próprio NHS em relação a tecnologias de saúde novas ou existentes, baseadas em evidências clínicas e em estudos de custo-efetividade (RAWLINS, 1999; FOX-RUSHBY; CAIRNS, 2005).

Em 2009, foi publicada oficialmente, pelo Ministério da Saúde, a primeira edição das “Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde” (BRASIL, 2009e).

A fim de comparar as recomendações para estimativas de custos e analisar possíveis variabilidades entre os países, Valentim (2009) realizou um levantamento das diretrizes nacionais reunidas e disponibilizadas pela *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR), conjuntamente com uma revisão da literatura sobre elas (VON DER SCHULENBURG; HOFFMANN, 2000). As diretrizes metodológicas do Brasil ainda não constavam na relação da ISPOR, e foram incluídas à parte. Verificou-se que as diretrizes de avaliação econômica apresentam variabilidade no que se refere à perspectiva recomendada, custos a serem incluídos, fontes a serem consultadas para estes e metodologias para suas estimativas. A variabilidade das estimativas de custos identificada na literatura repete-se nas diretrizes existentes em mais de 25 países, incluindo o Brasil.

Em um estudo, realizado por Adam, Koopmanschap e Evans (2003), com o objetivo de identificar a fonte das variações metodológicas de custeio em estudos de avaliações econômicas, foram identificadas quatro possíveis fontes: 1) as diretrizes não concordam

em suas recomendações, resultando em estudos com diferenças metodológicas; 2) quando as diretrizes concordam em princípio, fornecem poucos detalhes de como seguir tais recomendações; 3) quando uma questão metodológica em particular não é discutida em diretrizes; 4) falta de conformidade entre as diretrizes. A falta de harmonização entre as diretrizes metodológicas de avaliação econômica em saúde refere-se, principalmente, aos custos, sendo que os demais itens apresentam pouca variabilidade (HJELMGREN; BERGGREN; ANDERSSON, 2001; ADAM; KOOPMANSCHAP; EVANS, 2003; VALENTIM, 2009).

Apesar de ainda não existir uma padronização mundial, em que os resultados de uma determinada pesquisa possam ser generalizados a várias situações ou países (LINDNER; FARIAS; MARASCIULO, 2008), os componentes recomendados para a realização de avaliações econômicas em saúde têm sido descritos de forma semelhante por diferentes autores e instituições (VILLAR, 1995; BOOTMAM; TOWNSEND; MCGHAN, 1996; GOLD *et al.*, 1996; DRUMMOND *et al.*, 2005; BRASIL, 2009e).

Conforme o Ministério da Saúde (BRASIL, 2009e, p. 19-28) os componentes recomendados para a elaboração de avaliações econômicas em saúde, estão listados no Quadro 1.

3.3.1.1 Quantificação e Custeio de Recursos

Segundo Iunes (2002, p. 227),

o conceito de custo é uma construção, uma elaboração baseada em estruturas teóricas. Neste sentido, não existe algo que possamos chamar de custo “verdadeiro”; hipóteses distintas podem resultar em estimativas empíricas totalmente diversas.

Sendo assim, a quantificação e custeio de recursos é uma etapa que apresenta desafios exigindo que o pesquisador pondere o que é teoricamente correto e tecnicamente possível.

Quadro 1 - Componentes recomendados para elaboração de uma avaliação econômica em saúde.

- 1- Caracterização do Problema**
- 2- População-Alvo**
- 3- Desenho do estudo**
- 4- Tipos de análise**
- 5- Descrição das intervenções a serem comparadas**
- 6- Perspectiva do estudo**
- 7- Horizonte temporal**
- 8- Caracterização e mensuração dos resultados**
 - eficácia e efetividade
 - medidas intermediárias e finalísticas
 - obtenção de evidências
 - qualidade de vida
 - medidas de benefício
- 9- Quantificação e Custeio de Recursos**
- 10- Modelagem**
- 11- Taxa de desconto**
- 12- Resultados**
- 13- Análise de sensibilidade**
- 14- Generalização dos resultados**
- 15- Limitações do estudo**
- 16- Considerações sobre impacto orçamentário e equidade**
- 17- Aspectos éticos e administrativos**
- 18- Conclusões e recomendações do estudo**
- 19- Conflito de interesse/fontes de financiamento**

Fonte: Ministério da Saúde (BRASIL, 2009e, p. 19-28).

O aparecimento de uma enfermidade ou agravo *sempre* impõe custos à sociedade, ainda que o paciente e seus familiares não desembolsem um centavo sequer (seja porque ele tenha utilizado o sistema público, seja porque seu plano de saúde tenha coberto as despesas). Entretanto, todo e qualquer processo de produção de serviços ou bens implica a utilização de recursos e, portanto, em custos. Assim, ainda que não haja gastos, há custos. Na Figura 6 é

explicitada a diferença entre custo, gasto e preço (IUNES, 2002; BRASIL, 2006g; CORDEIRO, 2008).

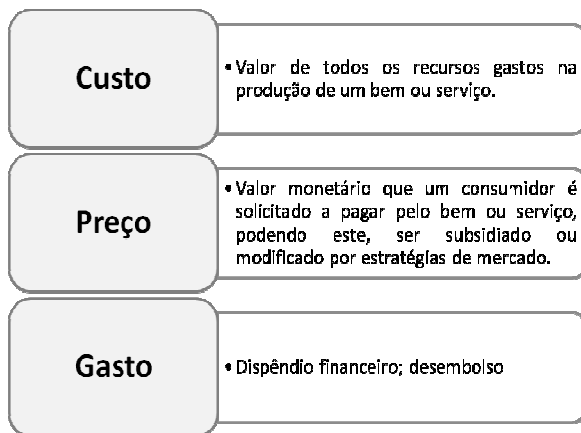


Figura 6 - Diferenças conceituais entre custo, preço e gasto.

Fonte: Iunes (2002); Brasil (2006g); Cordeiro (2008).

3.3.1.1.1 Categorias de Custos

Na literatura, tradicionalmente, os custos a serem avaliados são divididos em: custos diretos, indiretos e intangíveis. Esta classificação permite a constituição do custo total de um produto, programa ou serviço (SACRISTÁN DEL CASTILHO; BADIA; ROVIRA, 1995; DRUMMOND *et al.*, 2005; SECOLI *et al.*, 2005).

Os **custos diretos** são aqueles diretamente relacionados às intervenções, que implicam dispêndios imediatos, de identificação objetiva, correspondendo aos custos médico (sanitário) ou não médico (não sanitário). Os primeiros estão relacionados à intervenção (medicamento, exames complementares, consultas médicas, tratamento de efeitos adversos, hospitalização, cirurgia, etc.), enquanto que os custos não médicos são decorrentes da intervenção, sem envolver serviços médicos, incluem o transporte do paciente até a unidade de saúde, alimentação, residência temporária, dentre outros (BOMBARDIER; EISENBERG, 1985; SACRISTÁN DEL CASTILHO; BADIA; ROVIRA, 1995; FOX – RUSHBY; CAIRNS, 2005).

Os **custos indiretos** referem-se às alterações na capacidade produtiva do indivíduo ante o processo de adoecimento ou

mortalidade precoce, não se restringindo apenas ao paciente, mas, também, ao acompanhante. Eles traduzem, fundamentalmente, o absenteísmo e suas implicações em termos de produtividade, salários e pagamentos de benefícios. A inclusão dos custos indiretos amplia a perspectiva de análise, que passa a refletir a perspectiva da sociedade, permitindo a avaliação dos impactos da introdução de uma intervenção (BOMBARDIER; EISENBERG, 1985; FOX – RUSHBY; CAIRNS, 2005; SACRISTÁN DEL CASTILHO; BADIA; ROVIRA, 1995; LINDNER, 2007).

Por fim, os **custos intangíveis** correspondem à dor e ao sofrimento dos pacientes. Sua valorização é subjetiva, dificultando sua mensuração e, por isso na maioria das vezes, não são incluídos no levantamento global dos custos (SACRISTÁN; BADÍA; ROVIRA, 1995; ROBERTSON; LANG; HILL, 2003; SECOLI *et al.*, 2005; TONON; TOMO; SECOLI, 2008).

3.3.1.1.2 Fundamentos Teóricos

Uma noção relevante para a área da saúde é conhecer e saber distinguir dois conceitos de custos: custos contábeis e custos econômicos. Resumidamente, os custos contábeis têm por finalidade a mensuração de custos para planejamento financeiro e relatórios contábeis, tendo, portanto uma perspectiva mais restrita. Este tipo de custo, praticamente, representa o dinheiro real gasto com recursos necessários para produção de uma intervenção ou programa, enfatizando informações sobre dispêndios, depreciações, etc (DRANOVE, 1996; IUNES, 2002; MOGYOROSY; SMITH, 2005; CORDEIRO, 2008). Os custos econômicos baseiam-se no custo de oportunidade (MOGYOROSY; SMITH, 2005).

O custo de oportunidade é definido como a quantia que um recurso poderia produzir no uso de sua melhor alternativa, ou seja, é o custo incorrido de uma escolha em função dos benefícios sacrificados de escolhas alternativas. Na realidade, o custo de oportunidade deixa clara a importância de evitar o desperdício e a má alocação de recursos já que, uma vez investido em uma determinada atividade, este recurso não estará mais disponível para ser utilizado em outro fim (GOLD *et al.*, 1996; PALMER; RAFTERY, 1999; IUNES, 2002). Este conceito reflete a escassez ou a limitação de recursos com a qual a concepção econômica trabalha.

Conforme Iunes (2002), se o conceito de custo de oportunidade e sua importância forem compreendidos, desapareceria a concepção errônea de que pensar as ações de saúde em termos dos recursos consumidos seja algo incompatível com a prática sanitária, deplorável ou "pecaminoso"⁵.

Os custos econômicos fornecem estimativas mais completas de uma intervenção, referindo-se aos recursos necessários para manter um determinado insumo em sua atual aplicação (BRASIL, 2008; CORDEIRO, 2008).

Além da diferença de representação de perspectivas, os custos econômicos e contábeis podem apresentar diferenças na inclusão de custos explícitos e implícitos⁶. Os custos contábeis, ao se basearem em custos históricos de aquisição⁷, desconsideram o custo implícito existente depois da vida útil de um equipamento, por exemplo. O custo econômico, ao contrário, ao considerar o valor corrente de mercado inclui os custos implícitos, assim como para itens não transacionados no mercado, portanto, sem valor determinado neste, como é o caso do cuidado informal. A utilização do conceito de custo econômico, ao incluir custos explícitos e implícitos, torna as estimativas de custos maiores do que se fosse aplicado o conceito de custo contábil (MOGYOROSY; SMITH, 2005; VALENTIM, 2009).

O custo econômico pode ser estimado a partir do preço de mercados perfeitos (concorrência perfeita). O mercado de saúde, no entanto apresenta falhas, com segmentos oligopolizados, como é o caso da indústria farmacêutica (FIUZA; LISBOA, 2003), e informação assimétrica. Além destas circunstâncias, o custo de oportunidade pode diferir do preço de mercado devido à existência de externalidades e/ou bens públicos; distorções por intervenções governamentais (impostos,

⁵ O conceito de custo de oportunidade incorpora, portanto, a noção de que os recursos (humanos, monetários e materiais), utilizados para salvar a vida de uma pessoa não estão mais disponíveis para serem utilizados para outra (ou outras). Neste sentido, não se trata de negar a concepção, tão comum entre os profissionais de saúde, de que a vida não tem preço, mas sim reconhecer que ela tem um custo que se expressa também em termos da saúde de outras (IUNES, 2002).

⁶ Os custos explícitos correspondem às quantias desembolsadas dentro do período em análise. Os custos implícitos correspondem ao consumo de recursos que excedem o período em análise e incluem custos não monetários (MOGYOROSY; SMITH, 2005).

⁷ Custo de financiamento menos depreciação.

regulação) e imprevisibilidade do preço de mercado (DRANOVE, 1996; MOGYOROSY; SMITH, 2005).

Considerando que o custo de oportunidade reflete o(s) valor(es) do(s) uso(s) alternativo(s) de recursos, o cálculo destes valores exige conhecimento da utilidade agregada de todos os indivíduos na sociedade, para cada alternativa possível, variando de contexto para contexto. Desta forma, o cálculo do custo de oportunidade se mostra muito custoso, demorado, e quase impossível de ser determinado (BYFORD; McDAID; SEFTON, 2003; MOGYOROSY; SMITH, 2005; VALENTIM, 2009).

As estimativas de custos na área da saúde ficam condicionadas, portanto, pelas particularidades dos diferentes componentes do mercado, que quando apresentam falhas comprometem o uso do preço de mercado como equivalente do custo de oportunidade. O pesquisador deve analisar cada item de custo, ponderando a validade da utilização de preços de mercado, e alternativamente, custos contábeis como *proxies*⁸ para os custos de oportunidade (MOGYOROSY; SMITH, 2005; VALENTIM, 2009).

3.3.1.1.3 Metodologias de Custeio

Os custos são componentes essenciais de uma avaliação econômica e representam a valoração monetária do impacto da intervenção sobre o consumo de recursos utilizados (DRUMMOND *et al.*, 2005; FOX-RUSHBY; CAIRNS, 2005). A condição fundamental para sua composição é a perspectiva do estudo e a identificação do efeito da intervenção na mudança do estado de saúde. A abrangência destas condições significa a inclusão e/ou exclusão de recursos a serem identificados, estimados e valorados (SANCHO, 2008).

Há uma grande variabilidade no que se refere ao conceito de custo adotado e na metodologia aplicada. Não há consenso na literatura sobre a melhor prática de estimativas de custos, seja em relação a princípios ou a aplicação, com grande variação dos métodos de custeio utilizados em estudos publicados (MOGYOROSY; SMITH, 2005).

⁸ *Proxy* - Palavra em inglês, cuja tradução para a Língua Portuguesa significa substituto, representante.

Comumente, a estimativa dos custos em uma avaliação econômica é dividida em três etapas (DRUMMOND *et al.*, 2005; FOX-RUSHBY; CAIRNS, 2005; MOGYOROSY; SMITH, 2005):

- i. *Identificação dos custos relevantes à avaliação.*
- ii. *Mensuração dos recursos consumidos.*
- iii. *Valoração dos recursos consumidos.*

i. Identificação dos custos relevantes à avaliação.

Para a realização de uma avaliação econômica em saúde, devem ser identificados e incluídos todos os custos considerados relevantes da perspectiva eleita para o estudo (GORSKY; HADDIX; SHAFFER, 1996; DRUMMOND *et al.*, 2005). Para isto é necessário conhecer de forma detalhada, por meio de diretrizes clínicas ou então a partir de revisões da literatura, grupo focal, entrevistas e consultas com especialistas, a intervenção e o que a sua utilização pode acarretar.

Os recursos consumidos podem ser identificados de forma prospectiva, por meio de ensaios clínicos ou estudos observacionais, ou de forma retrospectiva, a partir de registros já existentes como literatura médica e prontuários de pacientes (LINDNER; FARIAS; MARASCIULO, 2008).

ii. Mensuração dos recursos consumidos.

A mensuração das quantidades de uso de recursos pode ser feita utilizando-se três técnicas: *micro-costing* ou *bottom-up*, *gross-costing* ou *top-down* e mista. Cada uma das técnicas apresenta vantagens e desvantagens. *Micro-costing* permite um alto grau de detalhamento, o que não pode ser obtido com *gross-costing*, uma vez que os custos correspondem a componentes agregados. *Gross-costing* pode ser simples e transparente, abrangendo variabilidade regional e institucional (validade externa), ao passo que *micro-costing* reflete as características da amostra (pacientes, instituições) cujo grau de generalização é menor. A escolha pela técnica dependerá do detalhamento e confiabilidade requeridas pelo estudo, assim como pela viabilidade da obtenção dos dados. A técnica mista combina *micro-costing* e *gross-costing*, usando este último na inexistência do primeiro, sendo que esta técnica apresenta as vantagens e

desvantagens de ambas as técnicas combinadas. A técnica mista é a adotada pelo *Unit Costs of Health and Social Care* do *National Health Service/NHS* do Reino Unido (CURTIS; NETTEN, 2006), bem como frequentemente pelos estudos de custo-doença, análises de custos e estudos de custo-efetividade (MOGYOROSY; SMITH, 2005; VALENTIM, 2009).

O *micro-costing* pode se basear em ensaios clínicos e estudos observacionais, com coleta de dados primários. O *gross-costing* pode ser feito a partir de bancos de dados administrativos, sistemas de DRGs (*Diagnosis-related Groups*) etc, isto é, baseados em dados secundários (VALENTIM, 2009).

A mensuração dos recursos pode ser feita com as mesmas fontes utilizadas para a identificação, sejam elas retrospectivas ou prospectivas, contanto que estas fontes especifiquem a frequência dos eventos que venham a consumir recursos (LINDNER; FARIAS; MARASCIULO, 2008).

iii. Valoração dos recursos consumidos

A etapa de aplicação de custos unitários às unidades de recursos é a que se insere na esfera econômica e é a partir dela que se faz necessária a determinação conceitual de qual custo será considerado para as estimativas. Apesar do custo de oportunidade ser o recomendado (FINKLER, 1982; DRUMMOND *et al.*, 2005; MOGYOROSY; SMITH, 2005), na prática, os estudos de custos e avaliações econômicas utilizam os seguintes métodos para a valoração de recursos (MOGYOROSY; SMITH, 2005):

- mensuração direta de custos;
- métodos contábeis de custos;
- utilização de custos unitários padrões (sistemas de dados oficiais);
- uso de remunerações, tarifas ou preços de mercado;
- estimativas/extrapolações baseadas em dados da literatura e estudos previamente realizados.

A seleção entre os métodos é determinada em parte:

- pelo problema de decisão,
- pela perspectiva do estudo,

- pela exigência de representatividade (validade interna) e variabilidade (validade externa), assim como
- pela disponibilidade dos dados (MOGYOROSY; SMITH, 2005).

Além disso, a escolha entre os métodos para valoração deve estar intimamente relacionada à metodologia selecionada para mensuração da quantidade de recursos consumidos.

A mensuração direta é utilizada quando os custos unitários de bancos de dados, tarifas, preços de mercado e/ou os estudos publicados forem insuficientes para estimar o valor monetário de uma intervenção. Frequentemente, ela é empregada para medir os custos de novas tecnologias de saúde, podendo ser utilizada sozinha ou em combinação a outras medidas de valoração (SMITH; BARNETT, 2003). Há três técnicas para realizar mensuração direta: *gross-costing*, *micro-costing* e mista, também utilizadas para a mensuração dos recursos consumidos, como já descritas. A seleção de uma das técnicas é principalmente determinada pelo nível de precisão requerido pelo problema de decisão (MOGYOROSY; SMITH, 2005).

A abordagem *gross-costing* primeiramente calcula os custos totais do serviço em termos de instituição ou departamento, então desagrega-os por departamento ou por unidades de serviços (ou produtos), dependendo da riqueza de dados disponíveis e da homogeneidade dos serviços proporcionados. Este método é adequado para serviços ou grupos de serviços homogêneos, pois assume uma distribuição igual dos recursos entre os pacientes. Já a *micro-costing* baseia-se no custo de unidades individuais, registrando a utilização de recursos por paciente ou nível de serviço individual, e então os agrega para identificar e mensurar os recursos utilizados, a fim de calcular os custos de serviços específicos (MOGYOROSY; SMITH, 2005; ARAÚJO, 2010).

Métodos contábeis de custos podem variar entre instituições e países; porém, quanto mais precisas mais dispendiosas. As formas de custeio mais utilizadas pelas instituições de saúde, e que proporcionam indicadores e informação de extrema importância para a gestão de seus custos, são:

- custeio por absorção;
- custeio direto ou variável; e
- custeio por atividades (*Activity-Based Costing- ABC*).

Não são necessariamente excludentes, isto é, podem ser mutuamente utilizadas, cada qual com suas vantagens e desvantagens, razão pela qual cada instituição deve analisar qual metodologia será mais apropriada para alcançar seus respectivos objetivos (BRASIL, 2006g).

O custeio *ABC*, é o método mais preciso e mais caro, que atribui custo de acordo com a atividade, e além de método contábil é também uma técnica de mensuração direta de *micro-costing*. No Brasil, este sistema de custeio ainda é muito novo e pouco testado, mas é adequado para organizações complexas, em que os produtos consomem os recursos de forma muito heterogênea. Já o custeio por absorção é de fácil aplicação e é a metodologia mais utilizada entre as instituições vinculadas ao SUS, talvez por ser o único método aceito pela legislação brasileira para cálculos tributários (BRASIL, 2006g).

Quando a perspectiva da sociedade for adotada, o uso dos recursos, nesse caso, pode ser medido a partir do seu custo unitário e ser valorado a preço de mercado. É recomendado que os estudos utilizem um preço médio como medida e sinalizem as fontes e os valores utilizados (BRASIL, 2009e). No entanto, quando estes preços não forem considerados um reflexo dos custos de oportunidade, deve-se recorrer a métodos de ajuste de preços para minimizar os vieses (GORSKY; HADDIX; SHAFFER, 1996; LINDNER; FARIAS; MARASCIULO, 2008).

Quando não há preços de mercado ou estes fornecerem estimativas falhas do custo de oportunidade, uma solução alternativa são os custos unitários padrões, que podem ser provenientes de sistemas de dados oficiais ou listas publicadas. No Brasil, são de livre acesso, via internet, os Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS), Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS) e o Sistema de Gerenciamento da Tabela Unificada do DATASUS, e o Banco de Preços em Saúde do Departamento de Economia da Saúde/MS, que disponibilizam valores praticados no sistema público de saúde, que no caso são remunerações (VALENTIM, 2009; BRASIL, 2009e).

Os sistemas de dados oficiais podem fornecer a estimativa de custos públicos mais confiável e real. O uso do custo unitário padrão minimiza o impacto das diferenças de custos relacionadas às diferenças em práticas contábeis, métodos de medidas e variação prática. Conseqüentemente, usando custos unitários padrões é possível

comparar o custos dos serviços entre diferentes países (OOSTENBRINK *et al.*, 2003).

O uso de cobranças ou remunerações é muito comum ao invés do custo propriamente dito, devido à dificuldade de alocação dos custos. Tal alocação, na verdade, teria como resultado o custo contábil, que pode ou não refletir o custo econômico (MOGYOROSY; SMITH, 2005; VALENTIM, 2009).

Em alguns casos, quando intervenções similares já foram avaliadas e os custos mensurados, informações podem ser extraídas de estudos bem elaborados metodologicamente (avaliações econômicas e/ou estudos de custos), relatórios ou análises publicados. Entretanto, muitos dos estudos publicados possuem boa validade interna e pobre validade externa, podendo impedir sua utilidade. Além disso, a condição prévia para utilizar estudos já publicados é que eles possuam um relatório detalhado de custos unitários e de suas fontes (MOGYOROSY; SMITH, 2005).

Embora a opinião de especialistas seja, geralmente, considerada a fonte de informação menos confiável sobre efetividade e custos, diversos estudos tiveram que confiar em fontes múltiplas ao atribuir o valor monetário aos recursos, incluindo a opinião de especialista em estudos comparativos internacionais (MOGYOROSY; SMITH, 2005).

São muitas as dimensões a serem consideradas para as estimativas de custos: a definição do custo em questão (contábil, econômico); a perspectiva, que influenciará não só os itens de custos (diretos, indiretos e suas subdivisões), mas sua própria definição, sendo para a sociedade o custo econômico o mais preciso; e os métodos tanto para os custos diretos quanto indiretos (VALENTIM, 2009). Todas estas dimensões dificultam a comparação de custos e a uniformização metodológica.

A transparência e coerência das estimativas de custos na definição conceitual de custo, na perspectiva adotada, método aplicado e fontes de dados possibilitam evitar os problemas comuns nas estimativas de custos publicadas (MOGYOROSY; SMITH, 2005).

3.3.1.1.4 Variabilidade Metodológica em Estimativas de Custos

Os tipos de publicação sobre custos em saúde variam de estudos de custo-doença, estudos de análise de custos, avaliação econômica ou

tecnológica a estudos comparativos, dependendo da definição dos serviços/tecnologias de saúde. O foco do estudo determina se os custos serão os de serviços/procedimentos, de tratamento de episódios ou custo-doença (MOGYOROSY; SMITH, 2005). Para todos os tipos de publicação mencionados, constata-se variabilidade metodológica nas estimativas de custos.

A preocupação com a validade das estimativas de custos e métodos aplicados se reflete na literatura com a expansão dos estudos de custo e de avaliação econômica em saúde publicados, cujas estimativas de custos apresentam variabilidade (ADAM; EVANS; KOOPMANSCHAP, 2003; AKOBUNDU *et al.*, 2006), como ocorre com os custos diretos e indiretos.

A realização de uma análise de sensibilidade, para avaliar o quanto o resultado dos custos diretos, indiretos e totais de uma doença variam em diferentes situações é bastante útil na estimativa do impacto desta doença e, sempre que possível, deveria ser realizada (AZEVEDO; CICONELLI; FERRAZ, 2005).

Para custos diretos, não há uma sistematização de metodologias. As escolhas de métodos são basicamente o *gross-costing* e *micro-costing* (VALENTIM, 2009; ARAÚJO, 2010).

Como a perda da produtividade é um custo de difícil mensuração, em vista da complexidade de sua composição - que tem relação direta com a legislação vigente e até mesmo com as normas do seguro social -, é usualmente excluída de uma avaliação econômica. Mas, quando incorporada numa análise, pode ser mensurada com base nas seguintes abordagens: método do capital humano; método de fricção e método da disposição a pagar (BROUWER *et al.*, 2002; TRANMER *et al.*, 2005; SEGEL, 2006; GARCIA; BALBINOTTO NETO, 2010).

O método do capital humano é o mais frequentemente utilizado quando os custos de produtividade são incorporados. Ele parte da hipótese da existência de pleno emprego na economia, onde qualquer absenteísmo será automaticamente compensado, no curto prazo, com aumento de produtividade dos demais trabalhadores sem alterações de custos para empregadores e para a sociedade (BRASIL, 2009e; VALENTIM, 2009). A teoria neoclássica, base teórica para o método de capital humano, demonstra que na margem a produtividade iguala o salário real, daí este ser usado para expressar a perda de produtividade. Mesmo em ausências longas, o método não assume

reposição de trabalhadores, no sentido de reduzir custos de produtividade. Conseqüentemente, as estimativas por este método seriam potenciais e não reais, sendo o máximo de custos de produtividade ocorrentes para a sociedade (BROUWER *et al.*, 2002; VALENTIM, 2009; VAN DEN HOUT, 2010).

Existem dois componentes básicos para o cálculo do capital humano: a taxa salarial (w) e o tempo perdido (t – medidos em dias ou anos) em decorrência da doença. O cálculo é feito pela multiplicação do período de ausência pelo salário proporcional ao período. As estimativas de renda podem ser obtidas, no Brasil, a partir de dados da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD), ou qualquer outra fonte de dados que forneça estimativas de renda baseadas em gênero, idade ou ocupação (SEGEL, 2006; AZEVEDO; CICONELLI; FERRAZ, 2008; GARCIA; BALBINOTTO NETO, 2010).

Entretanto, este método merece algumas críticas, inerentes a questões éticas e metodológicas, entre as quais se destacam: a utilização do valor do trabalho, como medida de custo, implicando em uma definição monetária à vida humana; a possível superestimação dos custos; vieses produzidos pelas diferenças socioeconômicas entre grupos populacionais; e, não considera a população que não está integrada ao mercado de trabalho, tais como crianças, idosos, donas de casa, entre outros (RICE *et al.*, 1989; SEGEL, 2006; AZEVEDO; CICONELLI; FERRAZ, 2008; BRASIL, 2009e).

O método de fricção assume a existência de um período de fricção, que é o tempo necessário para a reposição e treinamento de um novo trabalhador. O valor da perda de produtividade não é estimado pelos salários, mas sim pelo custo adicional para a reposição do trabalhador doente e pelo custo da improdutividade durante a ausência temporária do trabalhador doente ou da substituição da força de trabalho. Depois do período de fricção, não há mais custos de produtividade adicionais (BROUWER *et al.*, 2002; SEGEL, 2006; ARAÚJO, 2010).

Apesar de este método propor uma mensuração mais real dos custos de produtividade, ele recebe críticas por não ter um referencial teórico tão consolidado como o Neoclássico, e, por não considerar casos de convalescença curta onde não há necessariamente a reposição do trabalhador (KOOPMANSCHAP *et al.*, 1995; BROUWER *et al.*, 2002; AZEVEDO; CICONELLI; FERRAZ, 2008). Além disso, este método

demanda uma série de informações para tentar estimar somente as perdas durante o período de fricção, tornando-se ainda mais complicado quando as empresas possuem reservas internas de trabalho para serem empregadas neste período (ROTHERMICH; PATHAK, 1999; SEGEL, 2006).

Os proponentes do método de fricção criticam o método do capital humano por superestimar custos indiretos, reivindicando que as perdas de produtividade são eliminadas frequentemente após o treinamento de um novo trabalhador, podendo este substituir o trabalhador anterior (SEGEL, 2006).

O método da disposição a pagar busca avaliar tanto os aspectos indiretos como intangíveis de uma doença ou condição. A disposição a pagar é igual ao montante máximo de recursos monetários que um indivíduo estaria disposto a pagar para minimizar a probabilidade de doença ou mortalidade (SEGEL, 2006; GARCIA; BALBINOTTO NETO, 2010). Há diferentes métodos para estimar a disposição do indivíduo a pagar, incluindo pesquisas que avaliem os salários adicionais para trabalhos com riscos elevados, a demanda por produtos e/ou equipamentos que conduzam à maior saúde ou segurança (por exemplo, cinto de segurança), e outros relacionados (RICE *et al.*, 1989; SEGEL, 2006).

Esta abordagem é útil para indicar como os indivíduos valorizam a vida e a saúde, quando se deriva preferências sociais para políticas públicas. Entretanto, trata-se de um método completamente subjetivo, pois varia entre indivíduos e depende da severidade da doença bem como da disposição e capacidade de trocar recursos monetários por saúde (SEGEL, 2006; GARCIA; BALBINOTTO NETO, 2010). Devido à dificuldade de implementação e à vulnerabilidade metodológica é um método pouco empregado.

Apesar da sensibilidade já mencionada de tais tipos de custos, por refletirem parâmetros particulares de cada sociedade, sejam estes socioeconômicos, institucionais, culturais, ou ainda pela diversidade de métodos, sua inclusão é relevante, uma vez que uma determinada intervenção ou tecnologia de saúde pode ser afetada e afetar tal contexto. A mensuração dos custos indiretos também toca em questões éticas, uma vez que os indivíduos, sendo representados por seu valor no mercado de trabalho e pela economia na qual estão inseridos, refletem falhas ou iniquidades existentes nos mesmos (SEGEL, 2006; VALENTIM, 2009).

4 ASPECTOS METODOLÓGICOS

4.1 Descrição do Estudo

4.1.1 Universo

O estudo foi realizado no município de Florianópolis, capital do Estado de Santa Catarina, localizado na Região Sul do Brasil. Apresenta uma área de 433,32 Km² e, segundo estimativas do IBGE, no ano de 2009, a população do município era de 408.161 habitantes e a densidade demográfica de 941,9 habitantes/Km² (IBGE, 2010a).

Conforme dados do Ministério da Saúde, atualizados em 05 de junho de 2010, Florianópolis possui 866 estabelecimentos de saúde cadastrados. Dentre estes, encontra-se a Farmácia Escola UFSC/PMF, que atende exclusivamente moradores de Florianópolis, cadastrados para receberem medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica – CEAF, e pacientes, provenientes do ambulatório do Hospital Polydoro Ernani de São Thiago (HU/UFSC), com prescrição de medicamentos do Componente Básico da Assistência Farmacêutica. Atualmente, em agosto de 2010, a Farmácia Escola UFSC/PMF atende, em média, no CEAF, 4.619 pacientes, entre estes 183 portadores de artrite reumatóide, cadastrados para receberem os medicamentos adalimumabe, infliximabe, etanercepte e leflunomida.

4.1.2 População Alvo

A população alvo é composta por pacientes adultos, de ambos os sexos, portadores de artrite reumatóide, e residentes no município de Florianópolis/SC. Considerou-se, como população adulta, todos os indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos.

4.1.3 Amostra

A amostra foi constituída pelos pacientes cadastrados no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica/MS (CID-10 M05 e M06), para receberem os medicamentos adalimumabe, infliximabe, etanercepte (agentes biológicos) e leflunomida (MMCD).

Considerou-se um período, para captação de novos pacientes, de seis meses.

Foram excluídos os pacientes que não quiseram ou não puderam participar da pesquisa (17), os que não assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (4) e os que realizaram apenas a entrevista inicial (3), totalizando uma amostra de 112 pacientes (Figura 7). Os principais argumentos utilizados para a não participação foram: impossibilidade física de se deslocar até a farmácia, dificuldade em falar sobre a doença, falta de tempo disponível, considera desnecessário o acompanhamento por outro profissional que não o médico responsável, desconfiança em consentir com a pesquisa por meio da assinatura do TCLE, e recusa enfática, sem exposição de motivo.

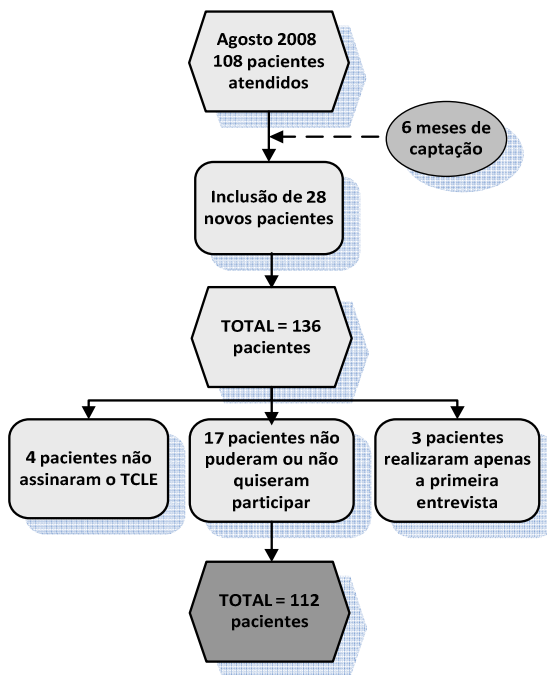


Figura 7 - Representação esquemática da amostra de pacientes incluídos no estudo.

Fonte: Elaborada por Bagatini, a partir da pesquisa (2010).

Considerou-se como perda, durante o período de duração do estudo, os óbitos, mudança de domicílio para outro município, suspensão definitiva de adalimumabe, infliximabe, etanercepte ou

leflunomida, devido à ineficácia terapêutica ou a efeitos adversos e abandono do acompanhamento. Este último caracterizado por um período mínimo de 4 meses consecutivos sem o atendimento farmacêutico.

4.1.4 Caracterização do Problema

Quais os custos relacionados à artrite reumatóide, em pacientes residentes no município de Florianópolis e cadastrados no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica/MS (CID-10 M05 e M06), para receberem os medicamentos adalimumabe, infliximabe, etanercepte (agentes biológicos) e leflunomida (MMCD), durante treze meses de acompanhamento?

4.1.5 Delineamento

Trata-se de um estudo observacional e prospectivo.

4.1.6 Local

O estudo foi conduzido na Farmácia Escola da Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis/SC, no período de agosto de 2008 a fevereiro de 2010 (19 meses).

4.1.7 Tipo de Análise

Realizou-se uma avaliação econômica do tipo estudo de custo-doença de prevalência, identificando e mensurando os custos associados à artrite reumatóide.

4.1.8 Perspectiva

Adotou-se a perspectiva da sociedade para estimar os custos diretos médicos e indiretos, ou seja, todos os custos foram valorados, independente dos interesses implicados.

4.1.9 Aspectos Éticos

A pesquisa foi realizada com o consentimento da Diretoria de Assistência Farmacêutica da Secretaria de Saúde do Estado de Santa Catarina (DIAF/SES/SC), tendo a mesma concordado com a execução e o acesso ao cadastro dos pacientes e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina, sob o parecer n. 103/08 (Anexo A), conforme estabelece a Resolução n. 196, do Conselho Nacional de Saúde, de 1996 (BRASIL, 1996d).

4.2 Procedimentos para Coleta de Dados

4.2.1 Recrutamento de Pacientes

A primeira etapa do estudo foi realizar um levantamento de dados pré-existentes, por meio de relatórios obtidos, a partir da base de dados da DIAF/SES/SC (MEDEXP⁹). Foram coletados dados referentes ao número de pacientes atendidos com o diagnóstico de artrite reumatóide (CID-10 M05 e M06), no município de Florianópolis; medicamentos utilizados; quantidade de medicamento fornecida mensalmente; médicos prescritores e dados cadastrais. As informações obtidas nesta etapa permitiram a contextualização prévia do estudo.

A partir dessas informações, estabeleceu-se o primeiro contato com os pacientes, via telefone, onde lhes foram prestadas informações iniciais sobre a pesquisa e agendadas a próxima retirada da medicação e a entrevista inicial. Os pacientes que aceitaram agendar um horário foram orientados a trazer para a entrevista inicial os medicamentos em uso, últimas prescrições e exames.

4.2.2 Revisão Bibliográfica

Realizou-se uma revisão bibliográfica sobre a artrite reumatóide, incluindo aspectos clínicos, terapêuticos, econômicos e de monitoramento da atividade da doença e da terapêutica empregada.

⁹ O MEDEXP continua a ser utilizado pela DIAF/SES/SC em parceria com o SISMEDEX, instalado em Santa Catarina apenas em março de 2009.

Foram utilizadas as bases de dados MEDLINE/Pubmed e MEDLINE/Bireme, a fonte de informação secundária COCHRANE COLLABORATION, além de literatura especializada. As palavras-chave utilizadas foram: artrite reumatóide, adalimumabe, infliximabe, etanercepte, leflunomida, custo, economia, *rheumatoid arthritis*, *adalimumab*, *infliximab*, *etanercept*, *leflunomide*, *economics*, *cost-of-illness*. Sem restrição de data, idioma e tipo de estudo. Também foram utilizados os descritores em saúde e os operadores booleanos “and” e “or”. A finalidade desta revisão foi reunir subsídios para a elaboração e adaptação de formulários de acompanhamento, empregados como instrumento durante a coleta de dados, e fornecer informações necessárias para otimizar o atendimento a este grupo de pacientes.

4.2.3 Instrumentos Utilizados

Na entrevista inicial, foi utilizado, como instrumento para coleta de dados, um formulário adaptado do Método Dáder de Acompanhamento Farmacoterapêutico (Apêndice B). Este Método foi desenvolvido pelo *Grupo de Investigación em Atención Farmacéutica* da Universidade de Granada (Espanha), em 1999, e desde então vem sendo amplamente utilizado por farmacêuticos de diferentes países como metodologia em seus trabalhos realizados (FONTANA RASPANTI; SOLÁ UTHURRY, 2003; SILVA CASTRO *et al.*, 2004; CORRER *et al.*, 2009).

O formulário, empregado na entrevista inicial, está vinculado à história farmacoterapêutica do paciente e é constituído por três partes claramente diferenciadas: 1) fase de preocupações e problemas de saúde, 2) medicamentos utilizados pelo paciente e 3) fase de revisão.

O objetivo da primeira fase é conhecer os problemas de saúde atuais e história pregressa que mais preocupam o paciente. A segunda fase permite ter uma ideia do grau de conhecimento do paciente sobre os medicamentos em uso (contínuos e esporádicos) e da adesão à terapêutica, justificando a solicitação, realizada no primeiro contato, de que os pacientes trouxessem à entrevista inicial os medicamentos em uso, prescrições recentes e exames. Na última fase da entrevista, faz-se uma revisão sistemática por órgãos e sistemas, buscando descobrir novos medicamentos em uso ou problemas de saúde até então não relatados. Finalmente, se obtêm outras informações referentes a hábitos de vida, parâmetros fisiológicos, histórico de alergias e

ocorrências médicas, além de características sociodemográficas (MACHUCA; FERNÁNDEZ-LLIMÓS; FAUS, 2004).

É importante destacar que neste estudo não foi utilizada a metodologia Dáder de acompanhamento farmacoterapêutico, apenas um de seus instrumentos adaptados. As adaptações foram realizadas com o objetivo de melhorar o *layout* e facilitar a coleta de dados e de incluir informações consideradas relevantes para a patologia em questão e sua terapêutica, porém, sem alterar a proposta do instrumento.

As entrevistas mensais foram realizadas com o auxílio de um formulário, especificamente, elaborado para a coleta de dados referentes à utilização de recursos por pacientes portadores de artrite reumatóide. Este formulário é composto por três etapas. Na primeira etapa são preenchidas, objetivamente, por meio de variáveis quantitativas ou qualitativas, informações relacionadas aos custos diretos e indiretos da doença. Ainda nesta etapa são registrados os resultados de exames laboratoriais, considerados essenciais para o monitoramento da atividade da doença e de sua terapêutica. A segunda etapa complementa as informações obtidas na primeira e é composta por quatro partes distintas: medicamentos adicionais, consultas médicas, exames complementares e trocas de esquemas terapêuticos. Por fim, a terceira etapa é destinada à anotação de observações consideradas relevantes (Apêndice C).

Após a elaboração do formulário de entrevistas mensais, o mesmo foi submetido a um pré-teste, com oito pacientes portadores de artrite reumatóide não pertencentes na amostra. Pequenas adequações foram efetuadas, especialmente no sentido de assegurar a objetividade das respostas e de que a duração da entrevista mantivesse apenas o tempo necessário para a coleta dos dados, sem promover desgastes físicos e/ou emocionais aos entrevistados e à pesquisadora.

4.2.4 Coleta de Dados

A coleta de dados iniciou-se em agosto de 2008 e foi realizada por meio de entrevistas mensais com os pacientes, no momento da dispensação do medicamento. Estas tinham aproximadamente 20 minutos de duração e aconteciam em guichês individualizados, durante o horário normal de funcionamento da farmácia.

Esta etapa foi constituída por dois momentos distintos: a entrevista inicial realizada no primeiro mês, e o acompanhamento mensal durante os doze meses consecutivos, totalizando um período de acompanhamento de treze meses, sendo que cada paciente foi acompanhado, individualmente.

O período de estudo foi dividido em tempos 0, 4, 8 e 12 meses, com o intuito de facilitar a análise das alterações de esquemas terapêuticos.

Na entrevista inicial, havia uma rápida apresentação pessoal e eram expostos, claramente, os objetivos e a metodologia da pesquisa, por meio do TCLE (Apêndice D). O objetivo desta entrevista era estabelecer o vínculo farmacêutico-paciente e conhecer os problemas de saúde e medicamentos em uso.

Os pacientes, que compareceram à entrevista inicial e confirmaram sua participação mediante assinatura do TCLE, receberam um cartão de agendamento e passaram a ser atendidos com data e horário pré-estabelecidos.

Em casos de não comparecimento, se o próprio paciente não entrasse em contato justificando a falta e remarcando novo horário, no final de cada dia, entrava-se em contato com os pacientes faltantes e um novo horário de atendimento era agendado.

Todas as etapas envolvidas na realização deste estudo foram desenvolvidas pela própria pesquisadora, sendo que, especialmente, na coleta de dados, durante seis meses, foi possível contar com o apoio de um estagiário do curso de farmácia, previamente capacitado.

Em alguns casos, a complementação da coleta de dados, para os pacientes acompanhados nos ambulatórios de reumatologia da rede municipal e federal do SUS, foi realizada a partir dos prontuários eletrônico e físico, respectivamente.

4.3 Análise dos Dados

A análise dos dados coletados foi realizada utilizando-se o *Microsoft Excel*, 2007.

4.3.1 Identificação dos Custos Relevantes

A partir da revisão bibliográfica realizada, foram identificados os componentes responsáveis pelos custos considerados relevantes para a artrite reumatóide, de acordo com a perspectiva adotada (KAVANAUGH, 2005; KAVANAUGH, 2006; BLOM; VAN RIEL, 2007), e estes foram incluídos no formulário de acompanhamento mensal para a coleta de dados de forma prospectiva.

Os custos fixos e os custos que permaneceram constantes durante o período de estudo não foram incluídos.

Como representantes dos custos diretos médicos, foram incluídos neste estudo:

- Medicação essencial e secundária;
- Administração de medicamentos parenterais;
- Consultas médicas;
- Urgências médicas;
- Terapias e atividades físicas;
- Exames complementares;
- Hospitalizações.

Os medicamentos foram categorizados conforme a classificação *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)* (OMS, 2010b) e os custos demonstrados de acordo com o grupo terapêutico ao qual pertenciam.

A administração de medicamentos parenterais foi classificada, conforme as vias de administração dos medicamentos utilizados, em: intravenosas, subcutâneas, intramusculares e intra-articulares. Esta classificação foi adotada devido às diferenças no custo e na frequência das administrações.

Os exames complementares foram classificados, em razão das diferenças de custo, do número de exames realizados e da fonte pagadora, em: exames laboratoriais, de imagem, oftalmológicos e outros tipos, estes últimos incluem exames relacionados ao sistema cardíaco, respiratório e circulatório.

As hospitalizações foram divididas em cirúrgicas e não cirúrgicas devido às diferenças de custo resultantes da presença e/ou ausência deste tipo de procedimento.

Os custos indiretos foram representados pela aposentadoria precoce e pelo absenteísmo laboral decorrente de auxílio doença.

4.3.2 Mensuração dos Recursos Consumidos

Considerando que o trabalho realizado é um estudo observacional e prospectivo, com coleta de dados primários, a mensuração das quantidades dos representantes dos custos diretos médicos foi realizada por meio da técnica *micro-costing*. Embora os formulários de acompanhamento mensal contivessem informações referentes à aposentadoria e aos dias de abstinência laboral, determinados por auxílio doença ou atestado médico, utilizou-se a técnica *gross-costing* (dados secundários), para a mensuração média destes itens.

A opção de utilizar dados secundários foi adotada diante da oportunidade de se obter informações diretamente da instituição vinculada ao Ministério da Previdência Social (BRASIL, 2010e). Além disso, o uso de dados secundários possibilita minimizar vieses ocasionados pela omissão e/ou distorção de informações por parte dos pacientes, devido a situações irregulares junto a esta instituição. Entretanto, a utilização de dados secundários e valores médios pode não representar, de fato, os custos referentes à amostra estudada.

A Diretoria de Benefícios, do Instituto Nacional de Seguro Social (INSS), mediante solicitação realizada, disponibilizou informações relacionadas ao número e tempo de benefícios, além do valor da remuneração inicial provenientes de benefícios espécies B31 (auxílio doença previdenciário) e B32 (aposentadoria por invalidez previdenciária), concedidos pela Gerência Executiva do INSS de Florianópolis/SC, com diagnóstico principal de artrite reumatóide (CID-10 M05 e M06), até 04 de maio de 2010 (Anexo B).

A Gerência Executiva de Florianópolis/SC gerencia, supervisiona, organiza e comanda a execução das ações das Agências da Previdência Social de Imbituba, Palhoça, Biguaçu, São José, Florianópolis centro e continente, Lages, São Joaquim, Curitibaanos, Alfredo Wagner e Tijucas.

As informações disponibilizadas são apenas referentes aos beneficiários do Regime Geral de Previdência Social.

Foram selecionados os benefícios com duração igual e inferior a 395 dias (13 meses) e calculou-se a mediana do tempo de duração dos benefícios espécies B31 e B32.

4.3.3 Valoração dos Recursos Consumidos

4.3.3.1 Custos Diretos Médicos

Os custos unitários foram valorados, conforme a fonte pagadora, utilizando-se preços de mercado, custos unitários padrões e remunerações, como *proxies* de custos de oportunidade.

Devido à dificuldade de identificar se as comorbidades apresentadas pelos pacientes estavam ou não relacionadas à artrite reumatóide e/ou aos efeitos adversos de sua terapêutica, não foram incluídos, na estimativa dos custos, os medicamentos utilizados previamente ao diagnóstico de artrite reumatóide, bem como formulações caseiras e aqueles destinados a outras finalidades sem possível associação com a patologia em questão, tais como AINEs para tratamento dentário.

Assim como para os medicamentos, foram excluídos os procedimentos¹⁰ e hospitalizações não associados à artrite reumatóide e/ou aos efeitos adversos de sua terapêutica, como consultas médicas de rotina com ginecologista, urgências médicas devido a viroses intestinais, entre outros.

Os valores unitários de medicamentos adquiridos e procedimentos realizados por intermédio do plano de saúde foram repassados pelo próprio plano¹¹, em março de 2010, baseados no preço unitário pago na última compra, na Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos 4ª edição (Tabela CBHPM) e nas remunerações pagas às instituições prestadoras de serviços, respectivamente (Apêndice E).

Aos procedimentos particulares¹² foram atribuídos os valores pagos pelos pacientes (gasto), durante o acompanhamento, enquanto que aos realizados pelo SUS foram imputados os valores presentes na Tabela Unificada de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses

¹⁰ Neste estudo, entende-se como procedimentos: administração de medicamentos parenterais, terapias e atividades físicas, atendimento em consultas e em urgências médicas e exames de imagem e laboratoriais.

¹¹ O plano de saúde considerado neste estudo foi o utilizado pela maior parte dos pacientes (54,4%) beneficiários de plano de saúde.

¹² Considerou-se neste estudo como particulares aqueles que realizaram pagamentos diretos.

e Materiais Especiais do SUS, com acesso em fevereiro e março de 2010 (Apêndice E).

Os valores unitários dos medicamentos adquiridos pelo SUS e por meio de ações judiciais impetradas contra o estado de Santa Catarina foram obtidos diretamente com a Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina, a Secretaria Municipal de Saúde de Florianópolis e o Hospital Polydoro Ernani de São Thiago (HU/UFSC), utilizando-se o preço unitário pago na última compra realizada. Estes valores foram disponibilizados em fevereiro de 2010 (Apêndice E).

Para a valoração dos medicamentos adquiridos de forma particular (comercial) foi consultado o Preço Máximo ao Consumidor (PMC) no sítio <<http://www.consultaremedios.com.br>> (ICMS de 17%). Os medicamentos foram divididos em marca, genérico e similar, depois calculou-se o valor unitário e a média para cada um. Utilizou-se como valor unitário a média final entre marca, genérico e similar. Os medicamentos manipulados ou não encontrados no sítio tiveram seus valores unitários calculados a partir do preço médio de três diferentes redes de farmácias do município de Florianópolis/SC (Apêndice F).

Os medicamentos adquiridos por amostra grátis foram considerados como gratuitos, devido à dificuldade de atribuir custo a produtos não comerciáveis.

As administrações de medicamentos parenterais intravenosos realizadas pelo SUS foram valoradas como tratamento de poliartropatias inflamatórias, conforme a Tabela Unificada. Já para as administrações de medicamentos parenterais intramusculares particulares não foram atribuídos valores monetários, pois a administração de medicamentos adquiridos no estabelecimento comercial não é cobrada. Entretanto, para os medicamentos que não possuíam incluso o material de administração, foi imputado o valor do material (seringa BD SoloMedTM 5 mL), sendo este o preço médio de três diferentes redes de farmácias do município de Florianópolis.

Para os procedimentos efetuados por meio do SUS, na atenção básica, quando possível, imputou-se os valores destes procedimentos realizados na atenção especializada, já que na Tabela Unificada não são atribuídos valores aos procedimentos realizados na atenção básica.

As ações de atenção básica, no Brasil, são financiadas pelo Piso de Atenção Básica (PAB)¹³, o que dificulta a obtenção de custos unitários, uma vez que os repasses financiam um grupo variado de ações.

As consultas médicas e exames complementares, realizados por intermédio do plano de saúde + particular, foram aqueles em que o paciente possuía o plano de saúde, o que conferia um desconto na realização do procedimento, mas, mesmo assim, precisavam desembolsar uma determinada quantia no ato (pagamento direto). Então, o valor atribuído a este tipo de procedimento foi a soma do valor repassado pelo plano de saúde e o valor pago (gasto) pelo paciente.

Para estimar o valor médio da consulta médica com reumatologista particular e por meio do plano de saúde + particular, dividiu-se o custo total com esta especialidade, conforme a fonte pagadora, pelo número de consultas realizadas.

À hidroginástica realizada pelo SUS, foi atribuído o valor da sessão de fisioterapia, pois não foi encontrado um código específico na Tabela Unificada para esta atividade.

Para os exames laboratoriais e de imagem, realizados de forma particular e por meio do plano de saúde + particular, não foram apresentados os custos específicos para cada exame, em decorrência de que os valores repassados pelos pacientes eram valores agregados, referentes a um conjunto de exames realizados.

Os custos das hospitalizações estão, intimamente, relacionados aos procedimentos realizados e aos medicamentos e materiais utilizados durante o período de internação, bem como ao número de diárias. E estes variam de acordo com o paciente e com o motivo da hospitalização. Em virtude da dificuldade de identificar e valorar todos os procedimentos e medicamentos envolvidos em cada hospitalização, as instituições nas quais os pacientes permaneceram hospitalizados repassaram o custo total da internação de cada paciente, conforme a

¹³ O PAB¹³ foi criado na NOB 96, mas entrou em vigor efetivamente apenas a partir de 1998, sendo o valor *per capita* entre R\$ 10,00 e R\$ 18,00. Os critérios de repasses de recursos federais para a atenção básica pelo PAB no seu componente fixo nos municípios obedecem a critérios populacionais. Além do PAB fixo, há o PAB variável que estabelece repasses em função do número de equipes do Programa de Saúde da Família (PSF), Saúde Bucal (SB), Programa de Agentes Comunitários de Saúde e outros componentes, como forma de incentivo para o desenvolvimento destes programas (BRASIL, 2010d).

respectiva fonte pagadora. Para as hospitalizações realizadas por intermédio do SUS, foram utilizados os custos sem subsídios, já para as hospitalizações realizadas por meio do plano de saúde, utilizou-se o valor cobrado pelas instituições ao plano pelos serviços prestados. Para as hospitalizações particulares, foram utilizados os valores pagos pelos pacientes (gasto).

A alguns procedimentos não foram atribuídos valores monetários, pois estes já estavam agregados aos valores de outros procedimentos.

4.3.3.2 Custos Indiretos

A valoração referente aos custos indiretos foi realizada a partir das informações obtidas junto ao INSS. Calculou-se, então, a mediana do valor da remuneração inicial, proveniente dos benefícios espécies B31 e B32 com duração igual e inferior a 395 dias. O valor obtido foi dividido por 30, para obter-se o valor diário.

Conforme o Ministério da Previdência Social (2010g), o valor do benefício B31 corresponde a 91% do salário de benefício¹⁴, já o do B32 equivale a 100%, caso o trabalhador não esteja em auxílio-doença.

4.3.4 Quantificação dos Recursos Consumidos

Em relação aos custos diretos médicos, com exceção das hospitalizações, calculou-se, para cada um de seus componentes, o produto entre as quantidades de recursos consumidos e o valor unitário de cada recurso, conforme a fonte pagadora.

O custo direto médico total foi representado pela soma dos custos de seus componentes, independente da fonte pagadora. Este foi dividido pelo número de pacientes que compuseram a amostra (103) a fim de se conhecer o custo direto médico total por paciente durante 13 meses.

¹⁴ O salário de benefício dos trabalhadores inscritos até 28 de novembro de 1999 corresponderá à média dos 80% maiores salários de contribuição, corrigidos monetariamente, desde julho de 1994. Para os inscritos a partir de 29 de novembro de 1999, o salário de benefício será a média dos 80% maiores salários de contribuição de todo o período contributivo (BRASIL, 2010d).

Além disso, o custo de cada componente foi classificado por fonte pagadora e dividido pelo número de pacientes que realizou determinado procedimento, obtendo-se o custo médio por paciente, em 13 meses, para cada componente e conforme a fonte pagadora.

Utilizando o método do capital humano, multiplicou-se o valor diário da remuneração inicial pelo tempo de benefício em dias, obtendo-se o custo de cada benefício (B31 e B32) por paciente. A média entre os custos encontrados representou a estimativa dos custos indiretos por paciente.

O custo relacionado à artrite reumatóide por paciente, sob a perspectiva da sociedade, durante 13 meses de acompanhamento, foi estimado por meio da soma do custo direto médico total e indireto por paciente.

5 RESULTADOS

Durante o período de estudo, 112 pacientes iniciaram o acompanhamento; porém, apenas 103 pacientes o concluíram, totalizando 9 perdas (Figura 8).

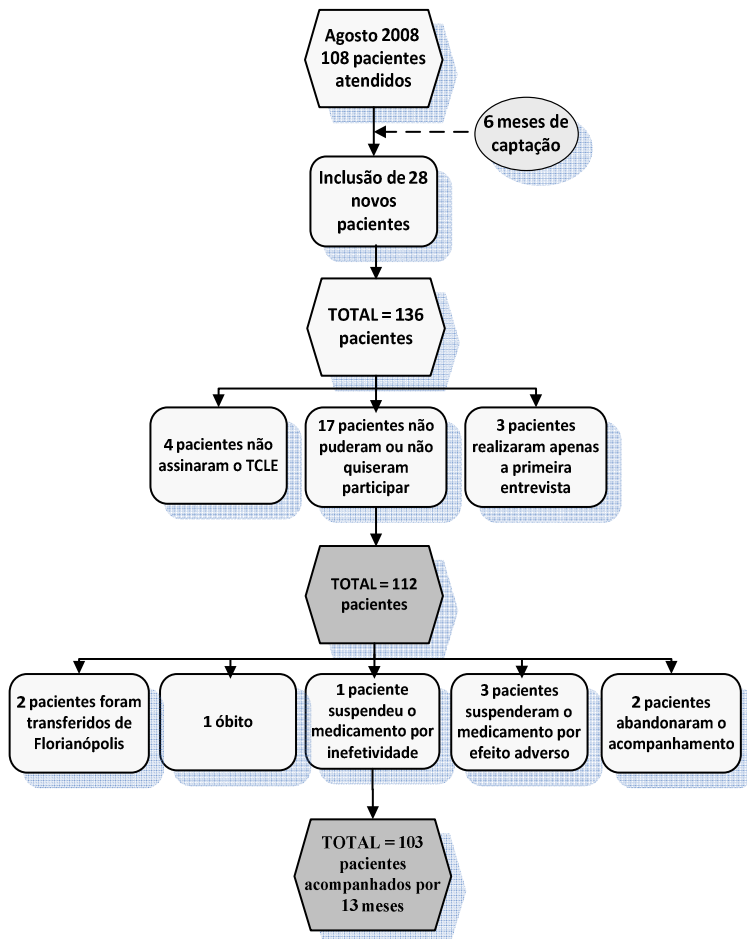


Figura 8 - Organograma caracterizando a amostra dos pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, acompanhados durante o período de 13 meses (2008-2010).

Fonte: Elaborada por Bagatini, a partir da pesquisa (2010).

Entre as perdas, destacou-se: 1 por óbito em uso dos medicamentos leflunomida e metotrexato de sódio, 1 por inefetividade terapêutica em uso de leflunomida, e 3 devido ao aparecimento de efeitos adversos, sendo 1 relacionada ao uso de leflunomida, 1 em uso de leflunomida e metotrexato de sódio e 1 em uso de infliximabe. Os outros 4 pacientes, considerados como perdas, abandonaram o estudo alegando falta de tempo disponível do acompanhante, dificuldades físicas em se deslocar até a farmácia e comodidade de não precisar sair de casa, pois outro familiar poderia retirar sua medicação.

O sexo feminino representou 89,7% dos pacientes, originando uma relação sexo feminino/masculino de 9,2:1. A faixa etária variou entre 22-83 anos, com média de $57,2 \pm 13,0$ anos e mediana de 57,9 anos.

Quanto ao estado civil, 69,9% dos pacientes incluídos no estudo tinham cônjuge, já a mediana do tempo de doença, informado por eles, foi de 10 anos, variando de 1 a 53 anos.

Em relação à escolaridade, a média em anos foi de $10,4 \pm 7,0$, sendo que 13,6% dos pacientes apresentaram escolaridade inferior a 4 anos, havendo um predomínio (52,4%) de pacientes com escolaridade igual ou superior a 11 anos.

Entre os 103 pacientes acompanhados, 74,8% eram beneficiários de plano de saúde, sendo que destes 14,3% possuíam planos que ofereciam desconto aos procedimentos, mas necessitavam de pagamento direto (plano de saúde + particular).

Quanto à capacidade produtiva, 14,6% dos pacientes encontravam-se em gozo de auxílio doença previdenciário, todos em decorrência da artrite, 43,7% eram aposentados, sendo que destes 48,9% aposentaram-se por motivo de invalidez devido à artrite, e o restante por tempo de contribuição, idade ou por invalidez relacionada a outra patologia, 19,4% exerciam algum tipo de atividade remunerada e 22,3% eram administradoras do lar ou estudantes. Além disso, 11 pacientes aposentados ou em gozo de auxílio doença, referiram a necessidade de trabalhar para complementar a renda familiar.

Na Figura 9 são apresentados os esquemas terapêuticos utilizados pelos pacientes nos tempos 0, 4, 8 e 12 meses de estudo. Predominaram as combinações de MMCDs (49%, 44%, 39% e 36%, em T0, T4, T8 e T12, respectivamente) e entre MMCD e agentes biológicos (35%, 37%, 35% e 35% em T0, T4, T8 e T12, respectivamente), sendo

que metotrexato de sódio esteve associado em aproximadamente 60% dos esquemas terapêuticos.

A associação entre os medicamentos leflunomida e metotrexato de sódio foi o esquema terapêutico predominante em todos os períodos da pesquisa.

Entretanto, ao longo do estudo, observou-se uma diminuição da associação entre MMCDs e aumento do uso de agente biológico isolado (de 3% em T0 para 8% em T12) e de MMCD isoladamente (de 15% em T0 para 24% em T12).

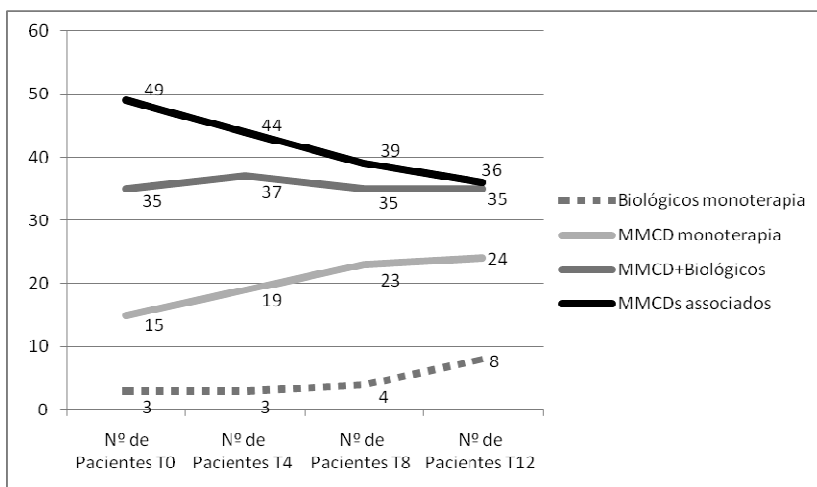


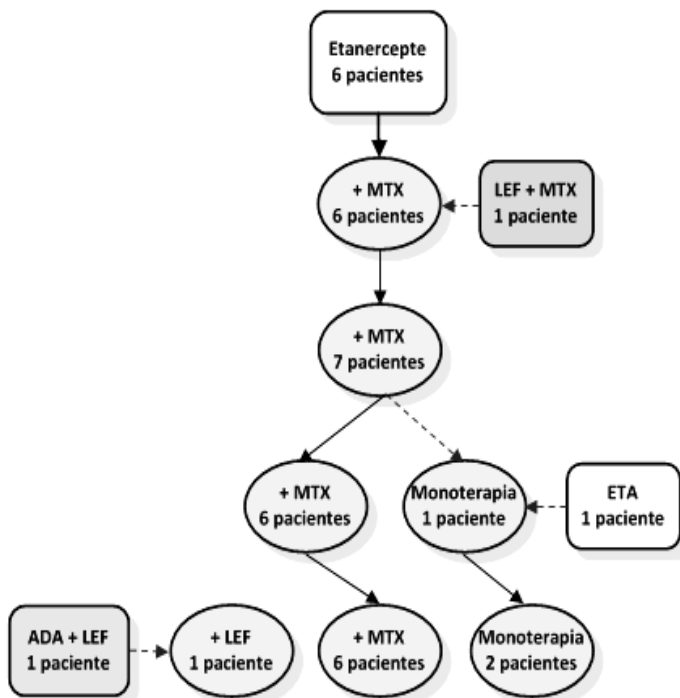
Figura 9 - Esquemas terapêuticos utilizados pelos pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, acompanhados durante o período de 13 meses (2008-2010).

Fonte: Elaborada por Bagatini, a partir da pesquisa (2010).

Os números de pacientes em uso de cada esquema terapêutico e suas alterações, durante os diferentes períodos do estudo, podem ser visualizados nas Figuras 10, 11, 12 e 13. No decorrer do estudo, foram observadas 58 alterações de esquemas terapêuticos, incluindo incorporação e abandono/suspensão de metotrexato de sódio, sendo que 14 ocorreram entre os tempos 0 e 4 meses, 21 entre os tempos 4 e 8 meses e 23 entre os tempos 8 e 12 meses.

Considerando apenas as alterações relacionadas às trocas de MMCDs por agentes biológicos ou vice-versa, foram realizadas: 3

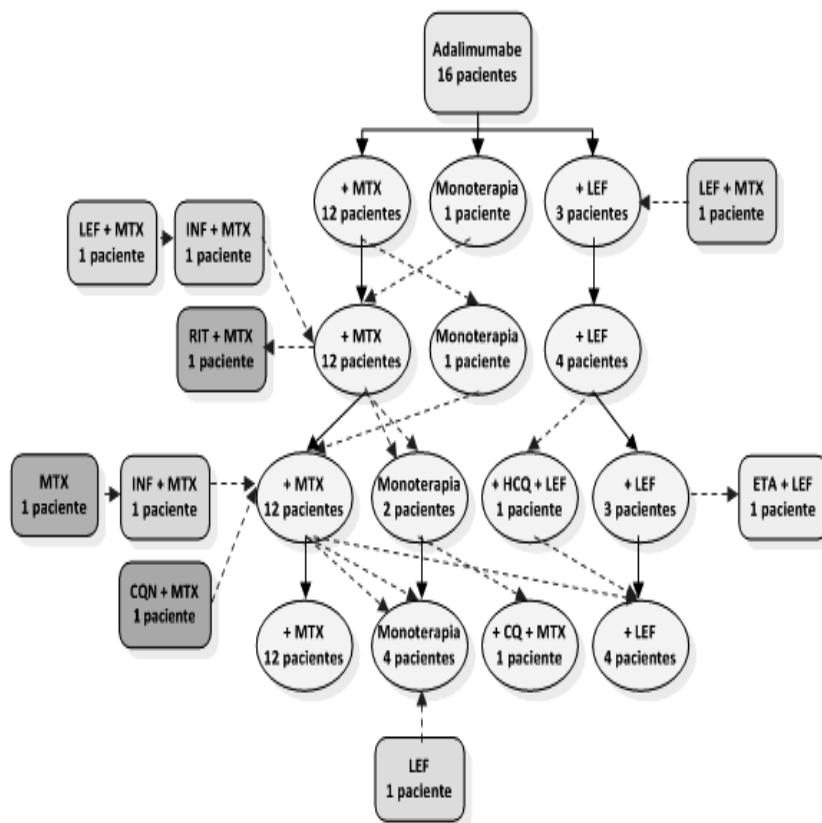
alterações de leflunomida para adalimumabe, 3 de infliximabe para adalimumabe, 1 de leflunomida para etanercepte, 1 de adalimumabe para rituximabe, 1 de infliximabe para etanercepte, 1 de adalimumabe para etanercepte, 1 de infliximabe para azatioprina, 1 de leflunomida para sulfassalazina e 1 de leflunomida para difosfato de cloroquina, totalizando 13 alterações principais. Além disso, houve 1 incorporação de abatacepte à monoterapia de leflunomida.



Legenda: —> - Pacientes que permaneceram com o mesmo esquema terapêutico; - -> - Um paciente que realizou troca de esquema terapêutico; **MTX**-Metotrexato de sódio; **LEF**-Leflunomida; **ADA**-Adalimumabe; **ETA**-Etanercepte.

Figura 10 - Organograma descrevendo os esquemas terapêuticos, relacionados ao etanercepte, utilizados pelos pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, acompanhados durante o período de 13 meses (2008-2010).

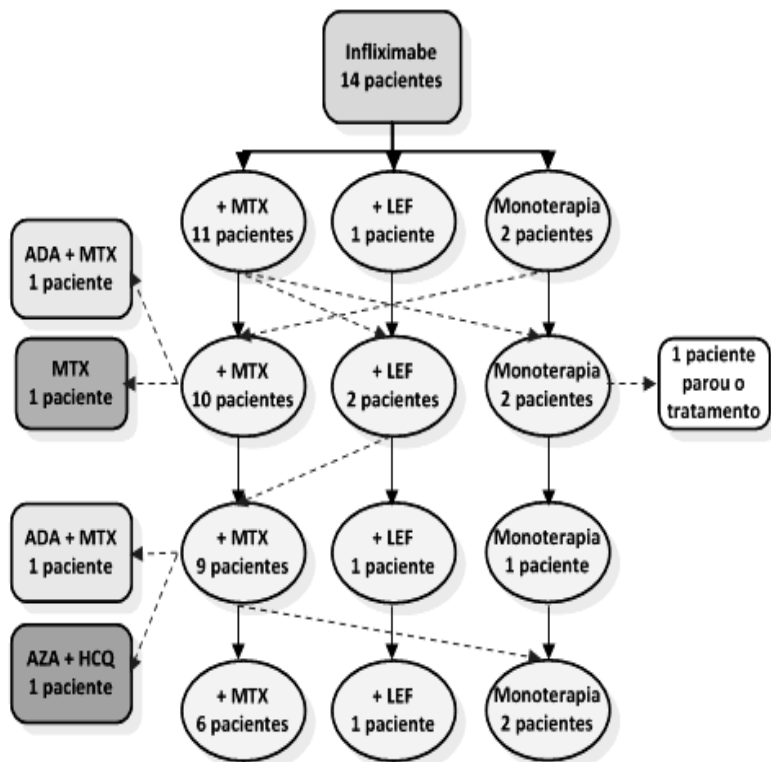
Fonte: Elaborada por Bagatini, a partir da pesquisa (2010).



Legenda: —► Pacientes que permaneceram com o mesmo esquema terapêutico; - -► - Um paciente que realizou troca de esquema terapêutico; **MTX**-Metotrexato de sódio; **LEF**-Leflunomida; **INF**-Infliximabe; **ETA**- Etanercepte; **RIT**-Rituximabe; **CQN**-Difosfato de cloroquina; **HCQ**-Sulfato de Hidroxicloroquina.

Figura 11 - Organograma descrevendo os esquemas terapêuticos, relacionados ao adalimumabe, utilizados pelos pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, acompanhados durante o período de 13 meses (2008-2010).

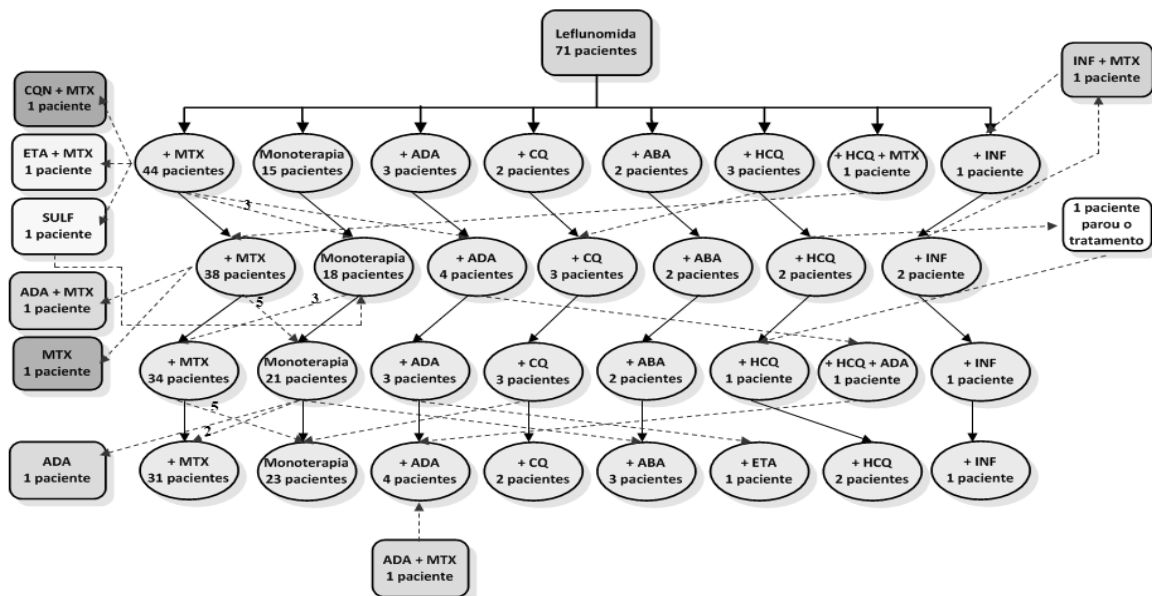
Fonte: Elaborada por Bagatini, a partir da pesquisa (2010).



Legenda: —> - Pacientes que permaneceram com o mesmo esquema terapêutico; - -> - Um paciente que realizou troca de esquema terapêutico; **MTX** - Metotrexato de sódio; **LEF** - Leflunomida; **ADA**-Adalimumabe; **AZA**-Azatioprina; **HCQ**-Sulfato de Hidroxicloroquina.

Figura 12 - Organograma descrevendo os esquemas terapêuticos, relacionados ao infliximabe, utilizados pelos pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, acompanhados durante o período de 13 meses (2008-2010).

Fonte: Elaborada por Bagatini, a partir da pesquisa (2010).



Legenda: —► - Pacientes que permaneceram com o mesmo esquema terapêutico; - -► - Um paciente que realizou troca de esquema terapêutico; **MTX**-Metotrexato de sódio; **LEF**-Leflunomida; **INF**-Infliximabe; **ADA**-Adalimumabe; **ABA**-Abatacepte; **ETA**- Etanercepte; **SULF**-Sulfassalazina; **CQN**-Difosfato de Cloroquina; **HCQ**-Sulfato de Hidroxicloroquina.

Figura 13 - Organograma descrevendo os esquemas terapêuticos, relacionados ao leflunomida, utilizados pelos pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, acompanhados durante o período de 13 meses (2008-2010). **Fonte:** Elaborada por Bagatini, a partir da pesquisa (2010).

5.1 Custos Diretos Médicos

As principais fontes pagadoras verificadas neste estudo foram: SUS, plano de saúde, plano de saúde + particular, particular e ações judiciais impetradas contra o estado de Santa Catarina.

5.1.1 Medicamentos

O perfil dos medicamentos utilizados, durante o período de acompanhamento, incluindo a primeira entrevista, está ilustrado na Figura 14. Verifica-se que os 103 pacientes utilizaram 1.578 medicamentos, correspondendo a uma média de $15,3 \pm 6,5$ medicamentos por paciente.

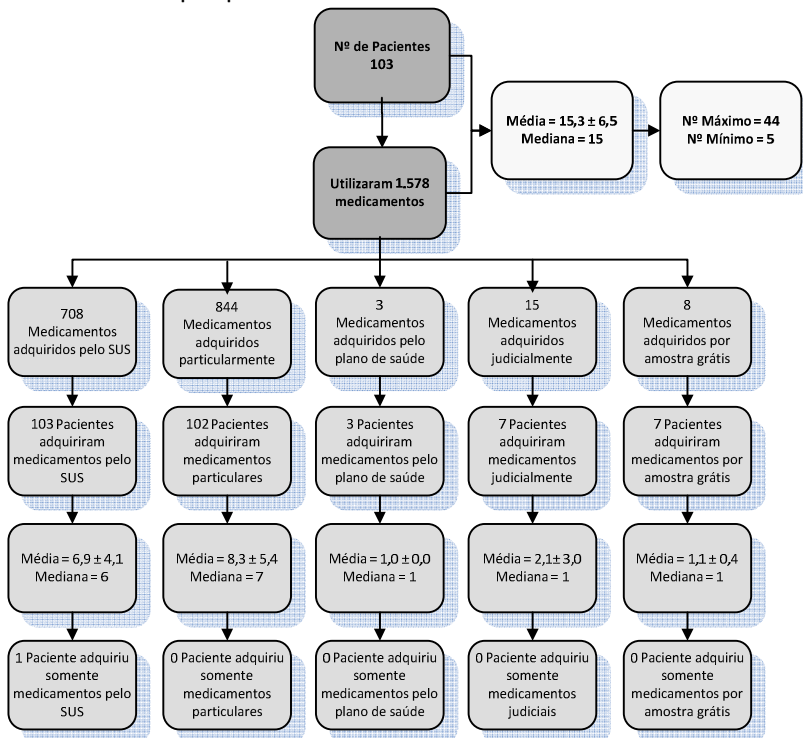


Figura 14 - Organograma descrevendo o perfil dos medicamentos utilizados pelos pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEFAP, na Farmácia Escola UFSC/PMF, acompanhados durante o período de 13 meses (2008-2010).

Fonte: Elaborada por Bagatini, a partir da pesquisa (2010).

Foram utilizados, concomitantemente, em média, $8,6 \pm 3,3$ medicamentos por paciente, com mediana de 8 medicamentos associados e variação entre 2-16 associações por paciente.

O maior número de medicamentos foi adquirido de forma particular, representando 53,5% do total; no entanto, o número de medicamentos adquiridos por meio do SUS também merece destaque, já que este correspondeu a 44,6% das aquisições.

Entretanto, apesar do maior número de medicamentos ter sido adquirido de forma particular, o SUS foi o principal responsável pelo custo total com a aquisição de medicamentos (79,3%), enquanto que a aquisição particular representou 12,9%. Considerando o custo do SUS somado ao custo das ações judiciais impetradas contra o estado de Santa Catarina, pois ambos representam a aquisição pública, o percentual de contribuição com o custo total eleva-se para 86,4% (Figura 15).

Entre os 103 pacientes, 88 (85,4%) adquiriram medicamentos tanto por intermédio do SUS quanto particular, podendo justificar os elevados números de medicamentos adquiridos por estas duas formas de aquisição.

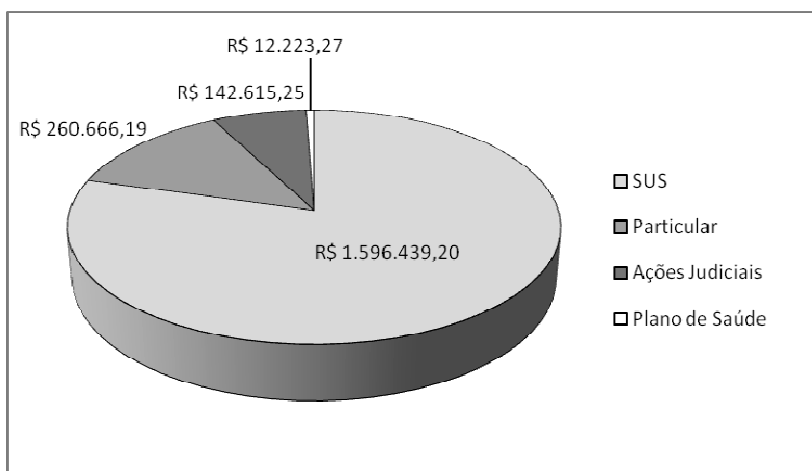


Figura 15 - Custo total com a aquisição de medicamentos utilizados pelos pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, acompanhados durante o período de 13 meses (2008-2010), conforme a fonte pagadora (Custo total = R\$ 2.011.943,91).

Fonte: Elaborada por Bagatini, a partir da pesquisa (2010).

Os medicamentos adquiridos por meio do plano de saúde possuem elevado valor unitário e não pertencem às listas de medicamentos padronizados pelo SUS. Já os medicamentos adquiridos por intermédio de ações judiciais impetradas contra o estado de Santa Catarina variam desde medicamentos de elevado valor unitário que não pertencem ou não pertenciam, no momento da ação, às listas de medicamentos padronizados pelo SUS, a medicamentos de baixo valor unitário disponíveis na atenção básica (Apêndice F).

O custo com a aquisição de medicamentos por paciente variou entre R\$ 1.579,87 e R\$ 71.092,74.

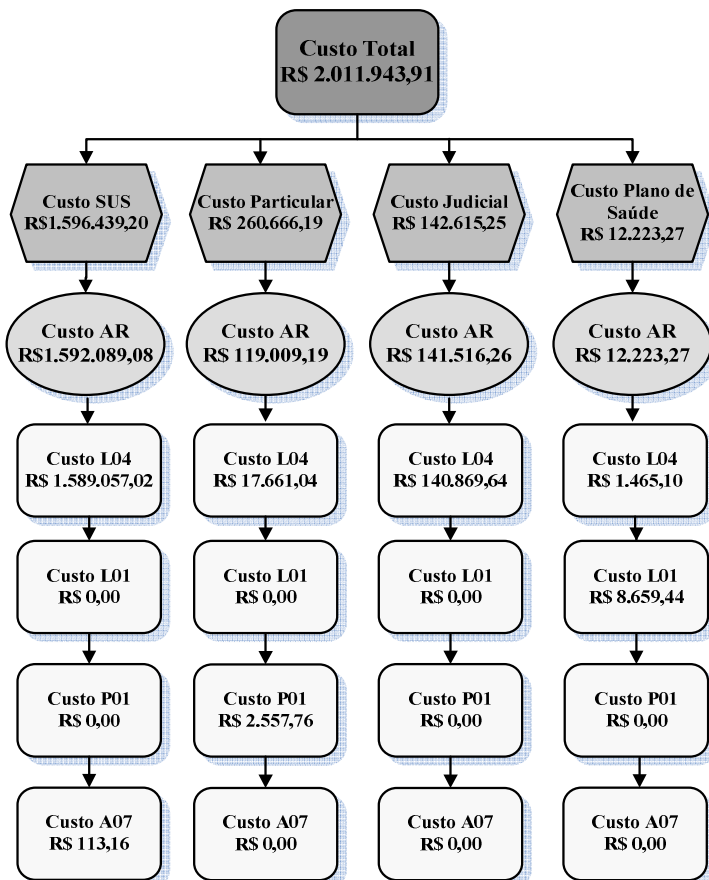
Considerando a Classificação ATC, os três grupos terapêuticos utilizados pelo maior número de pacientes foram: L04 – Imunossuppressores (215 pacientes), H02 – Corticosteróides (123 pacientes) e M01 – Antireumáticos (114 pacientes), todos empregados diretamente no controle da artrite reumatóide. Porém, os três grupos terapêuticos responsáveis pelos maiores custos foram: o L04, o qual correspondeu a 86,9% (R\$ 1.749.052,79) do custo total, em seguida o C10 – Agentes modificadores de lipídios (R\$ 40.367,85) e o M05 – Fármacos para o tratamento de doenças ósseas (R\$ 32.710,60) (Tabela 2).

Excluindo as possíveis comorbidades existentes, no Quadro 2 estão apresentados os medicamentos utilizados pelos pacientes, durante o período de acompanhamento, e diretamente envolvidos no controle da artrite reumatóide, no tratamento sintomático da dor e na minimização de efeitos adversos comuns, tais como náuseas, deficiência de folato, prevenção de úlceras estomacais, perda de cálcio, entre outros. Os medicamentos foram classificados quanto ao grupo terapêutico, número de pacientes, fonte pagadora e custos.

Os medicamentos relacionados no Quadro 2 corresponderam a 92,7% (R\$ 1.864.837,77) do custo total com medicamentos e o custo atribuído às possíveis comorbidades representou 7,3% (R\$ 147.106,14).

A Figura 16 dispõe os custos com a aquisição de medicamentos de maneira hierárquica: o custo total com medicamentos, os custos com os medicamentos somente associados à artrite, e os custos referentes aos grupos terapêuticos aos quais pertencem os MMCDs e os agentes biológicos, distribuídos conforme a fonte pagadora. Assim como na figura anterior, nota-se que o SUS foi responsável por 79,3% (R\$ 1.596.439,20) do custo total, deste 99,7% (R\$ 1.592.439,08)

representaram os custos com a terapêutica medicamentosa da artrite reumatóide e destes 99,8% (R\$ 1.589.057,02) estavam relacionados ao grupo terapêutico L04 - Imunossuppressores.



Legenda: L04 – Imunossuppressores (abatacepte, azatioprina, etanercepte, adalimumabe, infliximabe, leflunomida, metotrexato de sódio); L01 – Agentes antineoplásicos (rituximabe); P01 – Antiprotozoários (sulfato de hidroxicloroquina e difosfato de cloroquina); A07 – Antidiarréicos, anti-inflamatórios intestinais/agentes anti-infecciosos (sulfassalazina).

Figura 16 - Organograma esquematizando os custos com medicamentos para o tratamento para AR utilizados pelos pacientes cadastrados no CEAf, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010), conforme fonte pagadora.

Fonte: Elaborada por Bagatini, a partir da pesquisa (2010).

Na Figura 17, estão representados o número de pacientes e os custos, conforme a fonte pagadora, com a aquisição de medicamentos pertencentes ao grupo terapêutico L04 – Imunossupressores. É possível verificar que o maior número de pacientes utilizou metotrexato de sódio (81), sendo que 45 pacientes o utilizaram por intermédio do SUS, 34 o adquiriram comercialmente e 2 pacientes por meio de ações judiciais, confirmando o perfil da amostra em utilizar esquemas terapêuticos combinados, já que não foram incluídos pacientes em monoterapia com metotrexato de sódio.

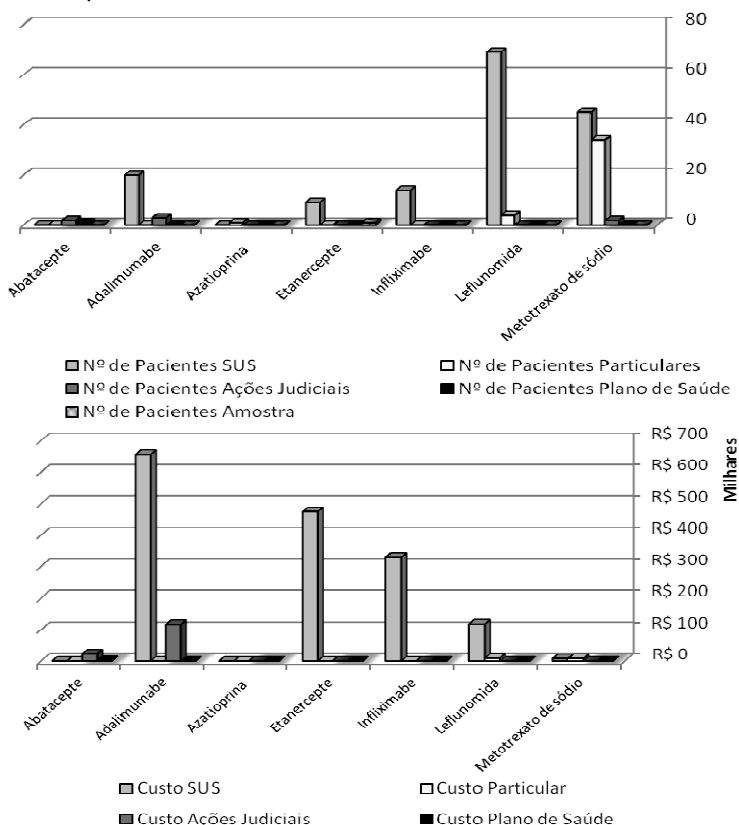


Figura 17 - Custo e número de pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010), distribuídos conforme os medicamentos pertencentes ao grupo terapêutico L04 e fonte pagadora (Custo total = R\$ 1.749.052,79).

Fonte: Elaborada por Bagatini, a partir da pesquisa (2010).

O principal responsável pelos custos referentes ao grupo L04 foi o medicamento adalimumabe, adquirido por intermédio do SUS e de ações judiciais impetradas contra o estado de Santa Catarina, totalizando um custo de R\$ 773.988,02 ou 44,2% do total (R\$ 1.749.052,79).

Entre os pacientes que adquiriram, por meio do SUS, os medicamentos pertencentes ao grupo terapêutico L04, 43,9% adquiriram o medicamento leflunomida; entretanto, adalimumabe foi o medicamento que mais contribuiu com os custos do SUS (R\$ 657.070,52), seguido de etanercepte (R\$ 475.376,86) e de infliximabe (R\$ 330.648,04).

Os medicamentos com maior valor unitário, conforme a forma de aquisição, foram: adalimumabe, representando o SUS e as ações judiciais impetradas contra o estado de Santa Catarina (R\$ 1.676,20 e R\$ 1.670,25, respectivamente), rituximabe pelo plano de saúde (R\$ 7.755,19) e ácido zoledrônico adquirido de forma particular (R\$ 1.509,08) (Apêndice F).

Tabela 2 - Custo total dos medicamentos utilizados pelos pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010), conforme grupo terapêutico, número de pacientes, fonte pagadora e custos.

Grupo Terapêutico	Nº de Pacientes Total	Nº de Pacientes SUS	Custo SUS (R\$)	Nº de Pacientes Particulares	Custo Particular (R\$)	Nº de Pacientes Ações Judiciais	Custo Ações Judiciais (R\$)	Nº de Pacientes Plano	Custo Plano (R\$)	Nº de Pacientes Amostra	Custo Total (R\$)
A02	90	68	685,63	21	19.074,17	1	101,40	0	0,00	0	19.861,20
A03	21	8	8,60	12	1.035,29	1	156,00	0	0,00	0	1.199,89
A04	11	5	8,77	6	9.935,84	0	0,00	0	0,00	0	9.944,61
A07	4	1	113,16	3	42,78	0	0,00	0	0,00	0	155,94
A08	7	0	0,00	7	1.444,49	0	0,00	0	0,00	0	1.444,49
A10	14	9	123,77	5	5.711,18	0	0,00	0	0,00	0	5.834,95
A11	93	2	13,20	90	20.130,98	1	222,30	0	0,00	0	20.366,48
A12	48	33	968,49	15	4.587,51	0	0,00	0	0,00	0	5.556,00
A13	1	0	0,00	1	42,99	0	0,00	0	0,00	0	42,99
B01	40	16	30,45	23	8.811,06	1	183,84	0	0,00	0	9.025,35
B02	1	0	0,00	1	63,01	0	0,00	0	0,00	0	63,01
B03	95	77	985,23	17	1.009,44	1	3,12	0	0,00	0	1.997,79
C01	5	3	184,10	2	93,88	0	0,00	0	0,00	0	277,98
C03	25	20	72,65	4	309,79	0	0,00	0	0,00	1	382,43
C04	2	0	0,00	1	467,04	0	0,00	0	0,00	1	467,04
C05	2	0	0,00	2	216,48	0	0,00	0	0,00	0	216,48
C07	16	11	138,09	5	804,72	0	0,00	0	0,00	0	942,81

Continuação

Grupo Terapêutico	Nº de Pacientes Total	Nº de Pacientes SUS	Custo SUS (R\$)	Nº de Pacientes Particulares	Custo Particular (R\$)	Nº de Pacientes Ações Judiciais	Custo Ações Judiciais (R\$)	Nº de Pacientes Plano	Custo Plano (R\$)	Nº de Pacientes Amostra	Custo Total (R\$)
C08	12	6	59,84	6	2.074,73	0	0,00	0	0,00	0	2.134,57
C09	58	34	395,79	23	10.908,03	1	690,30	0	0,00	0	11.994,12
C10	60	14	1.211,85	46	39.156,00	0	0,00	0	0,00	0	40.367,85
D01	6	2	4,76	4	162,90	0	0,00	0	0,00	0	167,66
D03	3	0	0,00	3	122,40	0	0,00	0	0,00	0	122,40
D06	7	2	1,20	5	221,24	0	0,00	0	0,00	0	222,43
D07	8	0	0,00	7	78,77	0	0,00	0	0,00	1	78,77
D10	2	0	0,00	2	43,26	0	0,00	0	0,00	0	43,26
D11	3	0	0,00	3	44,40	0	0,00	0	0,00	0	44,40
G01	7	0	0,00	7	219,40	0	0,00	0	0,00	0	219,40
G03	1	1	200,71	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	200,71
G04	2	0	0,00	2	7,66	0	0,00	0	0,00	0	7,66
H02	123	75	544,87	47	6.954,21	1	319,80	0	0,00	0	7.818,88
H03	19	10	172,44	8	1.342,36	1	68,85	0	0,00	0	1.583,65
J01	104	33	94,66	71	15.790,44	0	0,00	0	0,00	0	15.885,09
J02	9	3	1,20	5	277,21	0	0,00	0	0,00	1	278,41
J04	2	2	21,21	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	21,21
J05	2	0	0,00	2	307,37	0	0,00	0	0,00	0	307,37
L01	1	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	8.659,44	0	8.659,44
L04	205	157	1.589.057,02	39	17.661,04	7	140.869,64	1	1.465,11	1	1.749.052,79
M01	114	30	154,65	84	22.204,07	0	0,00	0	0,00	0	22.358,72

Continuação

Grupo Terapêutico	Nº de Pacientes Total	Nº de Pacientes SUS	Custo SUS (R\$)	Nº de Pacientes Particulares	Custo Particular (R\$)	Nº de Pacientes Ações Judiciais	Custo Ações Judiciais (R\$)	Nº de Pacientes Plano	Custo Plano (R\$)	Nº de Pacientes Amostra	Custo Total (R\$)
M02	2	0	0,00	2	44,89	0	0,00	0	0,00	0	44,89
M03	22	0	0,00	22	948,30	0	0,00	0	0,00	0	948,30
M05	38	6	69,09	31	30.542,78	0	0,00	1	2.098,73	0	32.710,60
N02	89	33	106,11	54	2.287,65	0	0,00	0	0,00	2	2.393,77
N03	6	0	0,00	6	1.564,99	0	0,00	0	0,00	0	1.564,99
N05	12	3	21,47	9	1.837,79	0	0,00	0	0,00	0	1.859,26
N06	43	15	122,68	28	14.687,22	0	0,00	0	0,00	0	14.809,90
P01	12	0	0,00	12	2.588,39	0	0,00	0	0,00	0	2.588,39
P02	10	8	9,74	2	27,17	0	0,00	0	0,00	0	36,91
R01	10	0	0,00	10	263,27	0	0,00	0	0,00	0	263,27
R03	30	8	857,80	22	11.798,34	0	0,00	0	0,00	0	12.656,15
R05	6	0	0,00	6	147,98	0	0,00	0	0,00	0	147,98
R06	3	0	0,00	3	43,88	0	0,00	0	0,00	0	43,88
S01	22	0	0,00	21	2.045,34	0	0,00	0	0,00	1	2.045,34
S02	1	0	0,00	1	1,77	0	0,00	0	0,00	0	1,77
V03	6	0	0,00	6	247,93	0	0,00	0	0,00	0	247,93
X	4	0	0,00	4	232,35	0	0,00	0	0,00	0	232,35
Total	1.539	695	1.596.439,20	818	260.666,19	15	142.615,25	3	12.223,27	8	2.011.943,91

Legenda: Apêndice G

Fonte: Elaborada por Bagatini, a partir da pesquisa (2010).

Quadro 2 - Medicamentos utilizados no tratamento da AR, em pacientes cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010), distribuídos conforme grupo terapêutico, número de pacientes, custo e fonte pagadora.

Grupo Terapêutico	Medicamento	Nº de Pacientes SUS	Custo SUS (R\$)	Nº de Pacientes Particulares	Custo Particular (R\$)	Nº de Pacientes Ações Judiciais	Custo Ações Judiciais (R\$)	Nº de Pacientes Plano	Custo Plano (R\$)	Nº de Pacientes Amostra	Custo Total (R\$)
A02	Esomeprazol magnésio	0	0,00	5	7.612,37	0	0,00	0	0,00	0	7.612,37
	Lansoprazol	0	0,00	1	33,60	0	0,00	0	0,00	0	33,60
	Omeprazol magnésico	66	660,55	13	9.059,36	0	0,00	0	0,00	0	9.719,91
	Pantoprazol sódico	0	0,00	2	2.368,84	1	101,40	0	0,00	0	2.470,24
	Ranitidina, cloridrato	2	25,08	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	25,08
A03	Metoclopramida, cloridrato	8	8,60	4	37,13	0	0,00	0	0,00	0	45,73
A07	Sulfasalazina	1	113,16	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	113,16
A11	Cálcio, carbonato + colecalciferol	0	0,00	38	8.773,68	1	222,30	0	0,00	0	8.995,98
	Colecalciferol	0	0,00	2	28,99	0	0,00	0	0,00	0	28,99
	Retinol + colecalciferol	0	0,00	36	2.297,55	0	0,00	0	0,00	0	2.297,55
A12	Cálcio, carbonato	33	968,49	5	948,68	0	0,00	0	0,00	0	1.917,17

Continuação

Grupo Terapêutico	Medicamento	Nº de Pacientes SUS	Custo SUS (R\$)	Nº de Pacientes Particulares	Custo Particular (R\$)	Nº de Pacientes Ações Judiciais	Custo Ações Judiciais (R\$)	Nº de Pacientes Plano	Custo Plano (R\$)	Nº de Pacientes Amostra	Custo Total (R\$)
A12	Cálcio, carbonato + estearato de magnésio + colecalciferol	0	0,00	1	216,78	0	0,00	0	0,00	0	216,78
	Cálcio, carbonato + óxido de magnésio + colecalciferol	0	0,00	1	429,00	0	0,00	0	0,00	0	429,00
	Cálcio, citrato	0	0,00	2	232,13	0	0,00	0	0,00	0	232,13
	Cálcio, citrato + colecalciferol	0	0,00	5	2.510,00	0	0,00	0	0,00	0	2.510,00
	Cálcio, glicerofosfato+ fosfato de cálcio tribásico +cianocobalamina+ colecalciferol	0	0,00	1	250,92	0	0,00	0	0,00	0	250,92
B03	Ferripolimaltose	0	0,00	1	114,03	0	0,00	0	0,00	0	114,03
	Fólico, ácido	63	118,12	10	480,98	1	3,12	0	0,00	0	602,22
	Sulfato ferroso	13	62,64	4	215,68	0	0,00	0	0,00	0	278,32
	Sulfato ferroso + ácido fólico + cianocobalamina	0	0,00	1	12,52	0	0,00	0	0,00	0	12,52

Continuação

Grupo Terapêutico	Medicamento	Nº de Pacientes SUS	Custo SUS (R\$)	Nº de Pacientes Particulares	Custo Particular (R\$)	Nº de Pacientes Ações Judiciais	Custo Ações Judiciais (R\$)	Nº de Pacientes Plano	Custo Plano (R\$)	Nº de Pacientes Amostra	Custo Total (R\$)
B03	Sulfato ferroso + associação	0	0,00	1	186,23	0	0,00	0	0,00	0	186,23
G03	Raloxifeno	1	200,71	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	200,71
H02	Betametasona, acetato + fosfato dissódico de betametasona	0	0,00	1	12,62	0	0,00	0	0,00	0	12,62
	Betametasona, dipropionato + fosfato dissódico de betametasona	0	0,00	13	325,48	0	0,00	0	0,00	0	325,48
	Deflazacorte	0	0,00	6	3.139,06	1	319,80	0	0,00	0	3.458,86
	Dexametasona, acetato + nitrato de tiamina + cloridrato de piridoxina +cianocobalamina +cloridrato de procaína	1	1,40	1	20,68	0	0,00	0	0,00	0	22,08
	Dexametasona, fosfato dissódico	0	0,00	1	17,12	0	0,00	0	0,00	0	17,12

Continuação

Grupo Terapêutico	Medicamento	Nº de Pacientes SUS	Custo SUS (R\$)	Nº de Pacientes Particulares	Custo Particular (R\$)	Nº de Pacientes Ações Judiciais	Custo Ações Judiciais (R\$)	Nº de Pacientes Plano	Custo Plano (R\$)	Nº de Pacientes Amostra	Custo Total (R\$)
H02	Dexametasona, fosfato dissódico + acetato de dexametasona	0	0,00	2	20,19	0	0,00	0	0,00	0	20,19
	Hidrocortisona, succinato sódico	3	5,44	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	5,44
	Prednisolona	0	0,00	7	1.510,67	0	0,00	0	0,00	0	1.510,67
	Prednisona	71	538,03	14	1.725,09	0	0,00	0	0,00	0	2.263,11
	Prednisona + difosfato de cloroquina	0	0,00	1	69,90	0	0,00	0	0,00	0	69,90
	Triancinolona acetona	0	0,00	1	113,40	0	0,00	0	0,00	0	113,40
L01	Rituximabe	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	8.659,44	0	8.659,44
L04	Abatacepte	0	0,00	0	0,00	2	23.725,00	1	1.465,11	0	25.190,11
	Adalimumabe	20	657.070,52	0	0,00	3	116.917,50	0	0,00	0	773.988,02
	Azatioprina	0	0,00	1	410,14	0	0,00	0	0,00	0	410,14
	Etanercepte	9	475.376,86	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	475.376,86
	Infliximabe	14	330.648,04	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	330.648,04
	Leflunomida	69	118.325,82	4	9.161,61	0	0,00	0	0,00	0	127.487,43
	Metotrexato de sódio	45	7.635,78	34	8.089,29	2	227,14	0	0,00	0	15.952,20

Grupo Terapêutico	Medicamento	Nº de Pacientes SUS	Custo SUS (R\$)	Nº de Pacientes Particulares	Custo Particular (R\$)	Nº de Pacientes Ações Judiciais	Custo Ações Judiciais (R\$)	Nº de Pacientes Plano	Custo Plano (R\$)	Nº de Pacientes Amostra	Custo Total (R\$)
M01	Celecoxibe	0	0,00	3	462,34	0	0,00	0	0,00	0	462,34
	Cetoprofeno	0	0,00	6	2.261,24	0	0,00	0	0,00	0	2.261,24
	Condroítina, sulfato + sulfato de glicosamina	0	0,00	3	1.091,49	0	0,00	0	0,00	0	1.091,49
	Diclofenaco potássico	0	0,00	1	5,11	0	0,00	0	0,00	0	5,11
	Diclofenaco sódico	0	0,00	40	12.459,65	0	0,00	0	0,00	0	12.459,65
	Etodolaco	0	0,00	2	163,16	0	0,00	0	0,00	0	163,16
	Etoricoxibe	0	0,00	4	306,60	0	0,00	0	0,00	0	306,60
	Fenilbutazona cálcica + paracetamol + carisoprodo	0	0,00	2	8,67	0	0,00	0	0,00	0	8,67
	Ibuprofeno	5	6,64	1	99,58	0	0,00	0	0,00	0	106,22
	Meloxicam	0	0,00	8	3.079,89	0	0,00	0	0,00	0	3.079,89
	Meloxicam + famotidina + difosfato de cloroquina + prednisona	0	0,00	1	186,12	0	0,00	0	0,00	0	186,12
	Naproxeno sódico	0	0,00	5	1.525,82	0	0,00	0	0,00	0	1.525,82

Continuação

Grupo Terapêutico	Medicamento	Nº de Pacientes SUS	Custo SUS (R\$)	Nº de Pacientes Particulares	Custo Particular (R\$)	Nº de Pacientes Ações Judiciais	Custo Ações Judiciais (R\$)	Nº de Pacientes Plano	Custo Plano (R\$)	Nº de Pacientes Amostra	Custo Total (R\$)
M01	Nimesulida	24	144,46	6	454,49	0	0,00	0	0,00	0	598,95
	Nimesulida + prednisolona + fosfato de codeína	0	0,00	1	97,56	0	0,00	0	0,00	0	97,56
	Piroxicam	0	0,00	1	2,34	0	0,00	0	0,00	0	2,34
	Tenoxicam	1	3,55	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	3,55
M02	Piroxicam gel	0	0,00	1	17,89	0	0,00	0	0,00	0	17,89
	Cordia verbenacea	0	0,00	1	27,00	0	0,00	0	0,00	0	27,00
M03	Ciclobenzaprina, cloridrato	0	0,00	5	567,84	0	0,00	0	0,00	0	567,84
	Dipirona sódica + citrato de orfenadrina	0	0,00	6	15,62	0	0,00	0	0,00	0	15,62
	Paracetamol + carisoprodol + cafeína	0	0,00	2	4,12	0	0,00	0	0,00	0	4,12
	Paracetamol + carisoprodol + diclofenaco sódico + cafeína	0	0,00	9	360,72	0	0,00	0	0,00	0	360,72
M05	Alendronato de sódio	6	69,09	25	22.725,07	0	0,00	0	0,00	0	22.794,16

Continuação

Grupo Terapêutico	Medicamento	Nº de Pacientes SUS	Custo SUS (R\$)	Nº de Pacientes Particulares	Custo Particular (R\$)	Nº de Pacientes Ações Judiciais	Custo Ações Judiciais (R\$)	Nº de Pacientes Plano	Custo Plano (R\$)	Nº de Pacientes Amostra	Custo Total (R\$)
M05	Ibandrônico, ácido	0	0,00	3	4.315,14	0	0,00	0	0,00	0	4.315,14
	Risedronato sódico	0	0,00	2	1.993,49	0	0,00	0	0,00	0	1.993,49
	Zoledrônico, ácido	0	0,00	1	1.509,08	0	0,00	1	2.098,73	0	3.607,81
N02	Acetilsalicílico, ácido	1	0,42	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,42
	Clonixinato de lisina	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	0,00
	Dipirona sódica	7	8,60	5	38,71	0	0,00	0	0,00	0	47,31
	Dipirona sódica + cafeína + mucato de sometepteno	0	0,00	3	6,73	0	0,00	0	0,00	0	6,73
	Dipirona sódica + cloridrato de prometazina + cloridrato de adifenina	0	0,00	1	1,76	0	0,00	0	0,00	0	1,76
	Paracetamol	24	94,28	25	1.143,61	0	0,00	0	0,00	1	1.237,89
	Paracetamol + fosfato de codeína	1	2,81	15	1.023,30	0	0,00	0	0,00	0	1.026,12
	Tramadol, cloridrato	0	0,00	4	66,24	0	0,00	0	0,00	0	66,24
Tramadol, cloridrato + paracetamol	0	0,00	1	7,29	0	0,00	0	0,00	0	7,29	

Continuação

Grupo Terapêutico	Medicamento	Nº de Pacientes SUS	Custo SUS (R\$)	Nº de Pacientes Particulares	Custo Particular (R\$)	Nº de Pacientes Ações Judiciais	Custo Ações Judiciais (R\$)	Nº de Pacientes Plano	Custo Plano (R\$)	Nº de Pacientes Amostra	Custo Total (R\$)
P01	Cloroquina, difosfato	0	0,00	4	489,43	0	0,00	0	0,00	0	489,43
	Hidroxicloroquina, sulfato	0	0,00	7	2.068,33	0	0,00	0	0,00	0	2.068,33
Total		488	1.592.089,08	423	119.009,19	11	141.516,26	3	12.223,27	3	1.864.837,77

Fonte: Elaborado por Bagatini, a partir da pesquisa (2010).

5.1.2 Administrações de Medicamentos Parenterais

Entre os 103 pacientes acompanhados, 73 utilizaram medicamentos parenterais, correspondendo a 3.022 administrações que foram realizadas por meio de quatro vias diferentes de administração. A Figura 18 mostra o perfil das administrações parenterais, conforme via de administração.

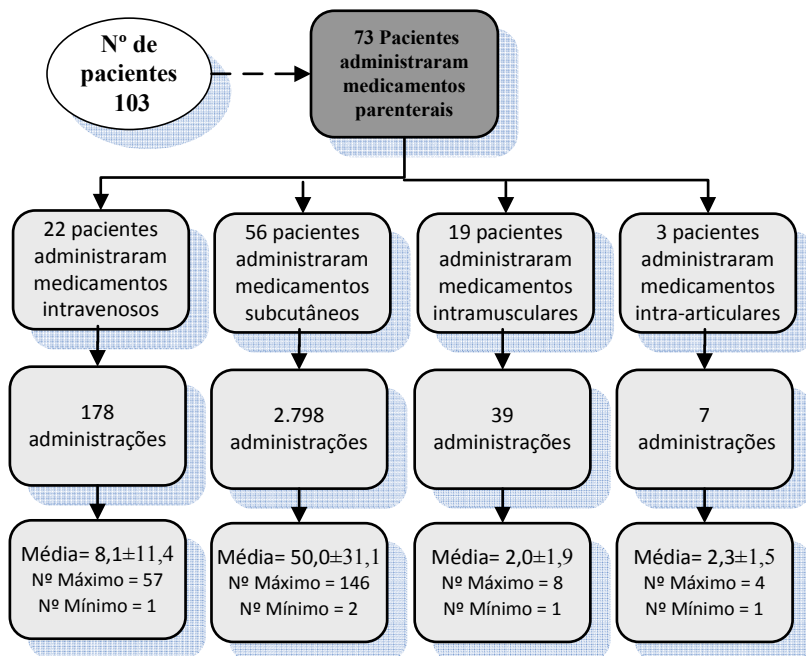


Figura 18 - Organograma descrevendo o perfil das administrações de medicamentos parenterais realizadas pelos pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAf, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010).

Fonte: Elaborada por Bagatini, a partir da pesquisa (2010).

Em virtude do elevado número de administrações subcutâneas e da facilidade em realizar este procedimento, já esperava-se que o maior número de administrações (46,7%) tivesse sido realizada de forma gratuita pelo próprio paciente, familiar, amigo, e/ou até mesmo

em estabelecimentos comerciais de saúde. As administrações gratuitas foram 100% subcutâneas (Tabela 3).

O maior número de administrações realizadas por intermédio do SUS (1.135) correspondeu aos medicamentos com administração subcutânea; entretanto, o maior custo foi associado aos medicamentos com administração intravenosa (R\$ 15.257,26) (Tabela 3).

O custo com administrações particulares está relacionado principalmente à administração de medicamentos subcutâneos (R\$ 674,00), já o custo com administrações por meio do plano de saúde está associado aos medicamentos intravenosos (R\$ 2.037,44) (Tabela 3).

Tabela 3 - Número e custo das administrações de medicamentos parenterais realizadas pelos pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAf, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010), conforme via de administração e fonte pagadora.

Medicamentos Utilizados	Nº Administrações SUS	Custo SUS (R\$)	Nº Administrações Plano	Custo Plano (R\$)	Nº de Administrações Particulares	Custo Particular (R\$)	Nº de Administrações Gratuitas
Medicamentos com Administração Intravenosa	90	15.257,26	88	2.037,44	0	0,00	0
Medicamentos com Administração Subcutânea	1.135	715,05	24	0,00 ¹	226	674,00	1.413
Medicamentos com Administração Intramuscular	4	2,52	0	0,00	33	18,56	0
Medicamentos com Administração Intra-articular	0	0,00	4	0,00 ¹	3	0,00 ¹	0
Total	1.229	15.974,83	116	2.037,44	264	692,56	1.413

Legenda: ¹ Valor incluso no valor de outros procedimentos.

Fonte: Elaborada por Bagatini, a partir da pesquisa (2010).

Entre os 73 pacientes que administraram medicamentos parenterais, 25 realizaram administrações, exclusivamente, por intermédio do SUS, 15 administraram somente de forma gratuita e 10 unicamente de maneira particular. O Quadro 3 distribui o número de pacientes conforme fonte pagadora e via de administração.

Quadro 3 - Número de pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, que necessitaram de medicamentos parenterais e as respectivas fontes pagadoras das administrações, durante o período de 13 meses (2008-2010).

Fonte Pagadora	N. de Pacientes			
	Medicamentos Intavenosos	Medicamentos Subcutâneos	Medicamentos Intramusculares	Medicamentos Intra-articulares
SUS	12	23	2	0
SUS e Gratuita	0	5	0	0
SUS e Particular	0	1	1	0
SUS e Plano de Saúde	1	0	0	0
Gratuita	0	23	0	0
Particular	0	3	16	2
Plano de Saúde	9	1	0	1

Fonte: Elaborado por Bagatini, a partir da pesquisa (2010).

O custo total com administrações parenterais foi de R\$ 18.704,67, sendo que o SUS foi responsável por 85,4% do custo total. Deste custo, 95,5% foram atribuídos aos medicamentos com administração intravenosa (Figura 19).

Os dados referentes às administrações parenterais, conforme vias de administração, medicamentos e suas respectivas ATCs, fonte pagadora e custos, estão descritos nas Tabelas 4, 5, 6 e 7. Nestas, é possível observar que o grupo terapêutico com maior custo de administração foi o L04 - Imunossuppressores, totalizando um custo de R\$ 18.427,81, referente a 98,5% do total. Infliximabe foi o medicamento com maior custo de administração (R\$ 12.207,59), devido à via e ao número de administrações realizadas.

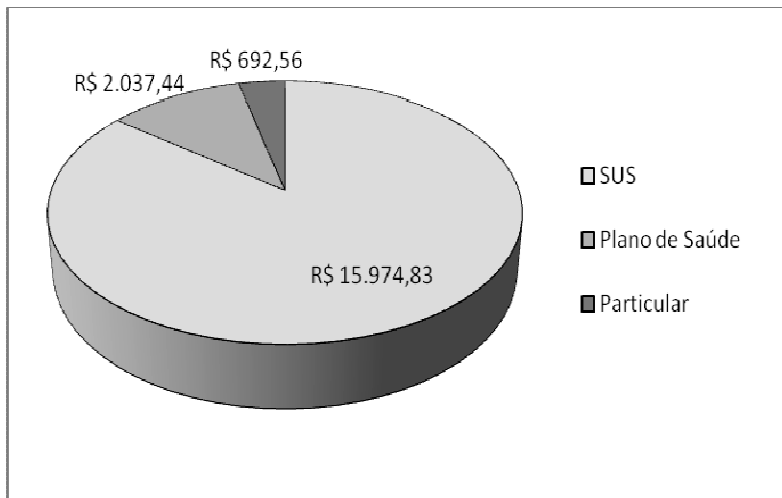


Figura 19 - Custo total com administração de medicamentos parenterais utilizados por pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010), conforme fonte pagadora (Custo total = R\$ 18.704,83).

Fonte: Elaborada por Bagatini, a partir da pesquisa (2010).

Tabela 4 - Distribuição do número total de administrações de medicamentos intravenosos realizadas pelos pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010), conforme ATC, número de pacientes, fonte pagadora e custo.

Medicamento	ATC	Nº de Pacientes	Nº de Administrações Total	Nº de Administrações SUS	Custo SUS (R\$)	Nº de Administrações Plano	Custo Plano (R\$)	Nº de Administrações Particulares	Custo Particular (R\$)	Nº de Administrações Gratuitas
Abatacepte	L04AA24	3	26	25	4.767,50	1	63,67	0	0,00	0
Ácido Zoledrônico	M05BA08	2	2	0	0,00	2	127,34	0	0,00	0
Cefepima, cloridrato	J01DE01	1	56	0	0,00	56	0,00 ³	0	0,00	0
Dimenidrinato + cloridrato de piridoxina + glicose + frutose	A04AD	4	5	5	0,63 ¹	0	0,00	0	0,00	0
Dipirona sódica + Tenoxicam	N02BB02	1	1	1	0,63	0	0,00	0	0,00	0
Hidrocortisona, succinato sódico	H02AB09	3	4	4	0,00 ²	0	0,00	0	0,00	0
Infliximabe	L04AB02	14	82	55	10.488,50	27	1.719,09	0	0,00	0
Rituximabe	L01XC02	1	2	0	0,00	2	127,34	0	0,00	0
Total		29	178	90	15.257,26	88	2.037,44	0	0,00	0

Legenda: ¹ – Valores referentes a 4 administrações inclusos nos valores de administração do medicamento infliximabe; ² – Valor incluso no valor de administração do infliximabe; ³ – Valor não disponibilizado pelo plano de saúde.

Fonte: Elaborada por Bagatini, a partir da pesquisa (2010).

Tabela 5 - Distribuição do número total de administrações de medicamentos subcutâneos realizadas pelos pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010), conforme ATC, número de pacientes, fonte pagadora e custo.

Medicamento	ATC	Nº de Pacientes	Nº de Administrações Total	Nº de Administrações SUS	Custo SUS (R\$)	Nº de Administrações Plano	Custo Plano (R\$)	Nº de Administrações Particulares	Custo Particular (R\$)	Nº de Administrações Gratuitas
Adalimumabe	L04AB04	23	456	76	47,88	24 ¹	0,00	58	194,00	298
Enoxaparina Sódica	B01AB05	1	20	0	0,00	0	0,00	0	0,00	20
Eritropoietina humana	B03XA01	1	66	0	0,00	0	0,00	0	0,00	66
Etanercepte	L04AB01	9	750	115	72,45	0	0,00	84	168,00	551
Metotrexato de sódio	L04AX03	40	1506	944	594,72	0	0,00	84	312,00	478
Total		74	2.798	1.135	715,05	24	0,00	226	674,00	1.413

Legenda: ¹ – Valor incluso no valor das consultas médicas

Fonte: Elaborada por Bagatini, a partir da pesquisa (2010).

Tabela 6 - Distribuição do número total de administrações de medicamentos intramusculares realizadas pelos pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010), conforme ATC, número de pacientes, fonte pagadora e custo.

Medicamento	ATC	Nº de Pacientes	Nº de Administrações Total	Nº de Administrações SUS	Custo SUS (R\$)	Nº de Administrações Plano	Custo Plano (R\$)	Nº de Administrações Particulares	Custo Particular (R\$)	Nº de Administrações Gratuitas
Benzilpenicilina benzatina	J01CE08	2	2	2	1,26	0	0,00	0	0,00	0
Benzilpenicilina procaína + benzilpenicilina potássica	J01CE30	1	1	1	0,63	0	0,00	0	0,00	0
Betametasona, acetato + fosfato dissódico de betametasona	H02AB01	1	1	0	0,00	0	0,00	1	1,16 ¹	0
Betametasona, dipropionato + fosfato dissódico de betametasona	H02AB01	13	19	0	0,00	0	0,00	19	0,00 ²	0
Ceftriaxona sódica	J01DD04	1	1	0	0,00	0	0,00	1	1,16 ¹	0
Dexametasona, acetato + nitrato de tiamina + cloridrato de piridoxina + cianocobalamina + cloridrato de procaína	H02BX	2	4	1	0,63	0	0,00	3	3,48 ¹	0
Dexametasona, fosfato dissódico	H02AB02	1	3	0	0,00	0	0,00	3	3,48 ¹	0
Diclofenaco sódico	M01AB05	1	1	0	0,00	0	0,00	1	1,16 ¹	0
Meloxicam	M01AC06	1	5	0	0,00	0	0,00	5	5,80 ¹	0
Triancinolona acetonida	H02AB08	1	2	0	0,00	0	0,00	2	2,32 ¹	0
Total		24	39	4	2,52	0	0,00	35	18,56	0

Legenda: ¹ – Cobrado apenas o valor do material utilizado para a administração; ² – Administração não cobrada.

Fonte: Elaborada por Bagatini, a partir da pesquisa (2010).

Tabela 7 - Distribuição do número total de administrações de medicamentos intra-articulares realizadas pelos pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010), conforme ATC, número de pacientes, fonte pagadora e custo.

Medicamento	ATC	Nº de Pacientes	Nº de Administrações Total	Nº de Administrações SUS	Custo SUS (R\$)	Nº de Administrações Plano	Custo Plano (R\$)	Nº de Administrações Particulares	Custo Particular (R\$)	Nº de Administrações Gratuitas
Betametasona, dipropionato + fosfato dissódico de betametasona	H02AB01	1	4	0	0,00	4	0,00 ¹	0	0,00	0
Dexametasona, fosfato dissódico + acetato de dexametasona	H02AB02	2	3	0	0,00	0	0,00	3	0,00 ¹	0
Total		3	7	0	0,00	4	0,00	3	0,00	0

Legenda:¹ – Valor incluso no valor das consultas médicas

Fonte: Elaborada por Bagatini, a partir da pesquisa (2010).

5.1.3 Consultas Médicas

O perfil das consultas médicas, realizadas pelos pacientes, durante o período de 13 meses, está representado na Figura 20. Registrou-se 696 consultas médicas, com 4 fontes pagadoras distintas, sendo que o número de consultas por paciente variou entre 1-19, com média de $6,8 \pm 3,6$ e mediana de 6 consultas.

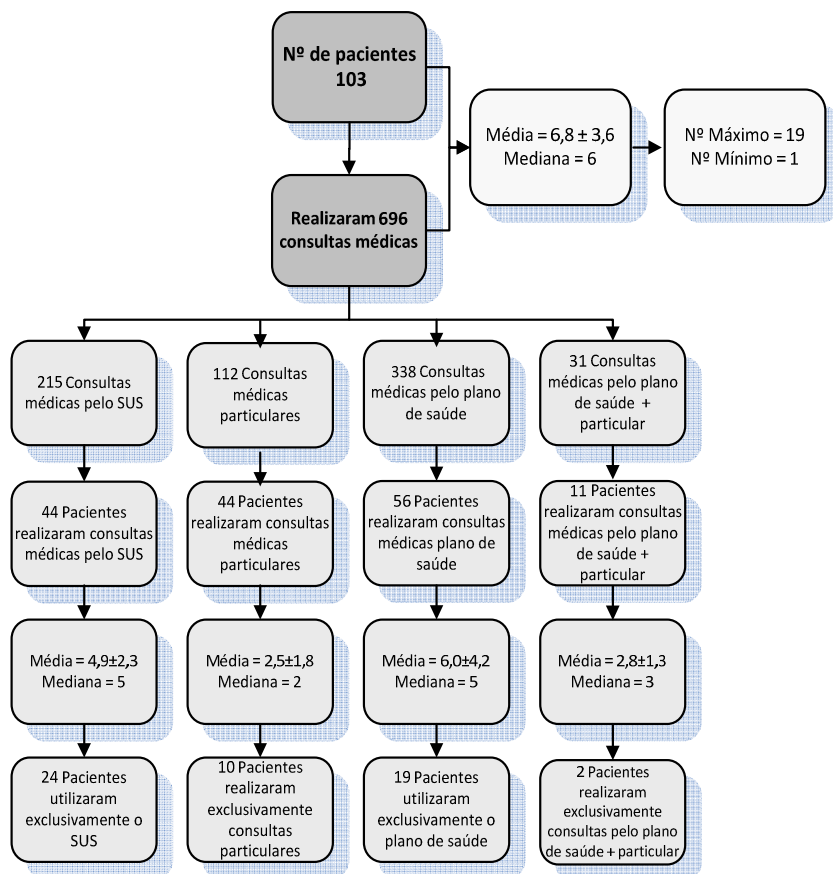


Figura 20 - Organograma descrevendo o perfil das consultas médicas realizadas pelos pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010).

Fonte: Elaborada por Bagatini, a partir da pesquisa (2010).

O maior número de consultas médicas foi realizado por intermédio do plano de saúde, representando 48,6% do número total, já as consultas realizadas por meio do SUS representaram 30,9%, seguidas pelas particulares, com 16,1%.

Entre os 103 pacientes acompanhados, 24 (23,3%) utilizaram, exclusivamente, o SUS, para realização de consultas médicas, e 24 (23,3%) realizaram tanto consultas médicas particulares quanto por intermédio do plano de saúde.

O custo total com consultas médicas foi de R\$ 43.818,59 e pode ser visualizado na Figura 21. Nela, verifica-se que, mesmo o SUS representando 30,9% do número total de consultas e 23,3% dos pacientes terem consultado, exclusivamente, pelo SUS, o menor custo (R\$ 2.150,00) foi atribuído a esta fonte pagadora. As consultas médicas particulares corresponderam a 59,4% (R\$ 26.030,00) do custo total.

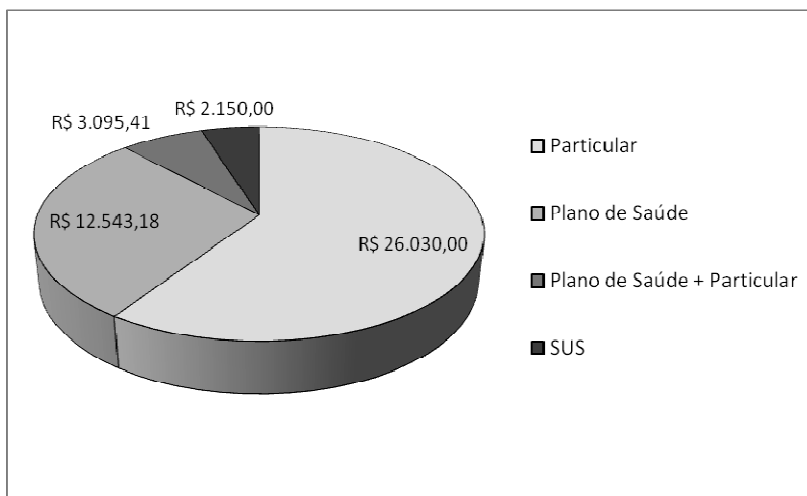


Figura 21 - Custo total de consultas médicas realizadas pelos pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010), conforme fonte pagadora (Custo total = R\$ 43.818,59).

Fonte: Elaborada por Bagatini, a partir da pesquisa (2010).

Na Figura 22, estão distribuídos o número e o custo com consultas médicas por paciente. Observa-se que dois pacientes realizaram o maior número de consultas médicas (19), correspondendo

a R\$ 569,54 e R\$ 947,98, respectivamente. O maior custo com consultas (R\$ 1.967,11) foi atribuído a um paciente que realizou 11 consultas médicas e o menor custo (R\$ 30,00) conferido a 5 pacientes que realizaram 3 consultas médicas cada. O paciente que realizou apenas 1 consulta médica gerou um custo de R\$ 280,00.

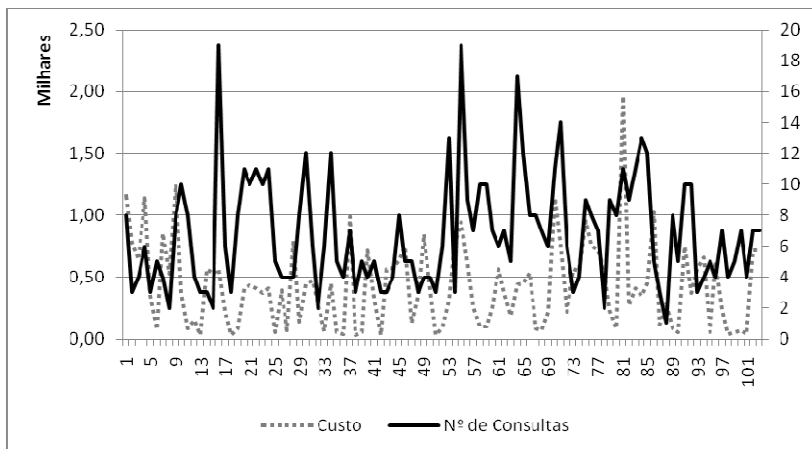


Figura 22 - Número e custo com consultas médicas distribuídos por paciente em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010) (N=103 pacientes).

Fonte: Elaborada por Bagatini, a partir da pesquisa (2010).

Na Figura 23, o número de consultas médicas por especialidade é representado em forma de porcentagem. No decorrer do estudo, foram registradas consultas médicas com 19 especialidades diferentes, e tratando-se de pacientes com artrite, a maior porcentagem das consultas foi realizada com médicos reumatologistas (47,7%), seguida por generalistas (8,3%) e oftalmologistas (7,5%). É importante destacar que as consultas ginecológicas foram consideradas apenas aquelas possivelmente relacionadas à artrite, devido alterações menstruais, como amenorréia e hipermenorréia, que podem estar associadas ao uso de alguns medicamentos, como metotrexato de sódio e corticosteróides. As consultas para avaliação de rotina foram excluídas do estudo.

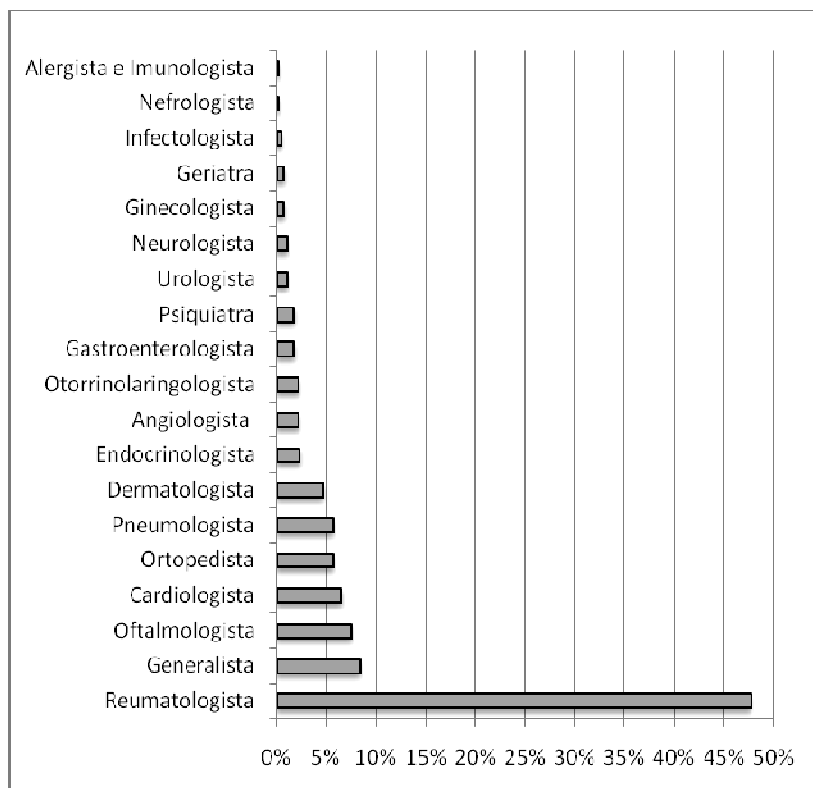


Figura 23 - Porcentagem do número de consultas médicas realizadas pelos pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010), distribuída conforme especialidade médica (N=696 consultas médicas).

Fonte: Elaborada por Bagatini, a partir da pesquisa (2010).

Entre as 696 consultas médicas, 332 foram realizadas com reumatologista, em média $3,2 \pm 1,5$ consultas médicas/paciente, com variação de 1 a 11 consultas no período de 13 meses. A Figura 24 classifica ordenadamente os custos com consultas médicas, sendo que as consultas particulares representaram 59,4% do custo total; destes, 85,8% foram referentes a consultas com médicos reumatologistas.

O custo médio da consulta médica particular com o reumatologista foi de R\$ 245,49, já por intermédio do plano de saúde + particular foi de R\$ 107,94.

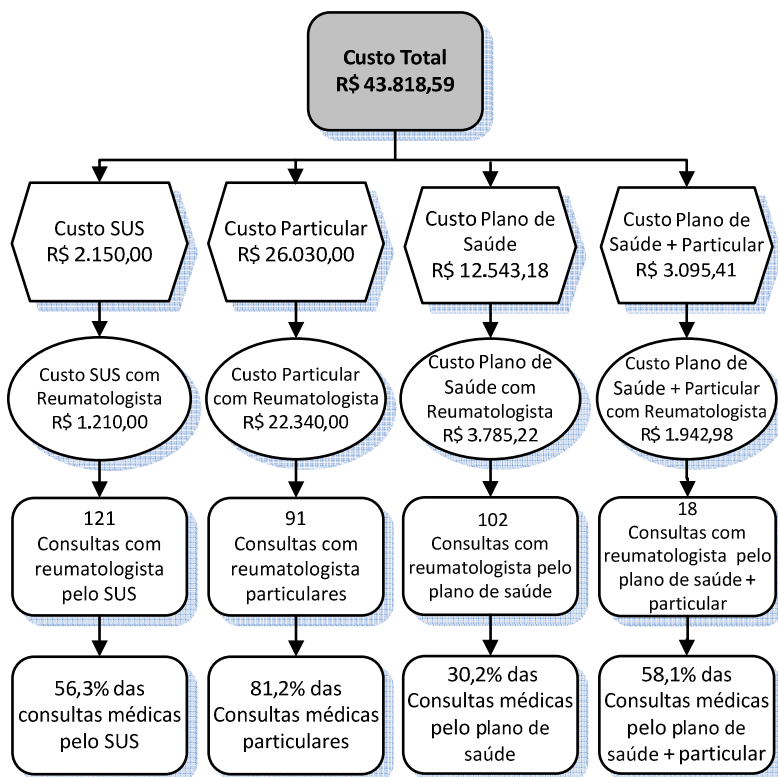


Figura 24 - Organograma esquematizando os custos com consultas médicas realizadas pelos pacientes em tratamento para artrite reumatóide utilizados pelos pacientes cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010), conforme fonte pagadora.

Fonte: Elaborada por Bagatini, a partir da pesquisa (2010).

A Figura 25 expressa o número de pacientes, conforme a fonte pagadora das consultas com os médicos reumatologistas. Destaca-se que, entre os 103 pacientes acompanhados, 37 consultaram-se, exclusivamente, por meio de consultas particulares, 33 por intermédio do SUS e 22 pelo plano de saúde.

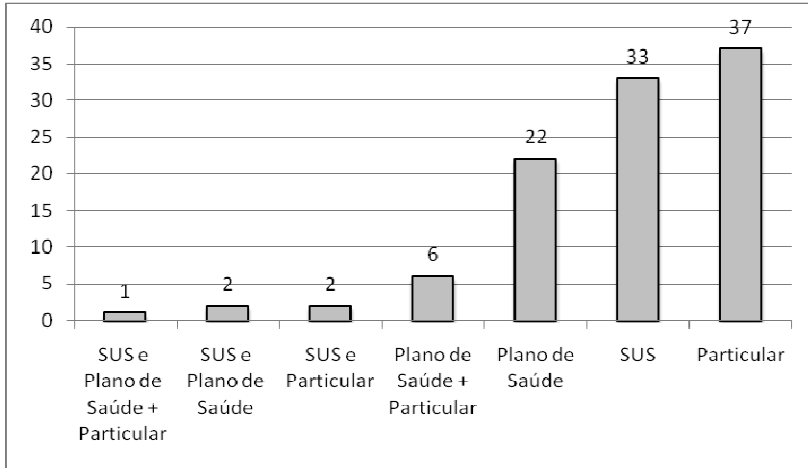


Figura 25 - Número de pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010), distribuída conforme fonte pagadora das consultas com o médico reumatologista (N=103 pacientes).

Fonte: Elaborada por Bagatini, a partir da pesquisa (2010).

A Tabela 8 mostra detalhes sobre o número de pacientes, número de consultas médicas e custos conforme fonte pagadora, distribuídos por especialidade.

Tabela 8 - Distribuição do número total de consultas médicas realizadas pelos pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010), conforme número de pacientes, especialidade médica, fonte pagadora e custo.

Especialidades	Nº de Pacientes	Nº de Consultas Total	Nº de Consultas SUS	Custo SUS (R\$)	Nº de Consultas Plano	Custo Plano (R\$)	Nº de Consultas Particulares	Custo Particular (R\$)	Nº de Consultas Plano + Particulares	Custo Plano + Particular (R\$)	Custo Total (R\$)
Reumatologia	103	332	121	1.210,00	102	3.785,22	91	22.340,00	18	1.942,98	29.278,20
Pneumologia	17	39	1	10,00	33	1.224,63	5	1.050,00	0	0,00	2.284,63
Ortopedia	21	39	6	60,00	28	1.039,08	4	780,00	1	87,11	1.966,19
Oftalmologia	39	52	16	160,00	29	1.076,19	2	300,00	5	385,55	1.921,74
Cardiologia	26	45	9	90,00	33	1.224,63	2	300,00	1	57,11	1.671,74
Geral	29	58	40	400,00	17	630,87	1	80,00	0	0,00	1.110,87
Dermatologia	22	32	10	100,00	20	742,2	0	0,00	2	194,22	1.036,42
Psiquiatria	5	12	0	0,00	7	259,77	1	200,00	4	428,44	888,21
Neurologia	5	7	0	0,00	4	148,44	3	680,00	0	0,00	828,44
Endocrinologia	9	16	1	10,00	12	445,32	3	300,00	0	0,00	755,32
Otorrinolaringologia	10	15	0	0,00	15	556,65	0	0,00	0	0,00	556,65
Angiologia	10	15	3	30,00	12	445,32	0	0,00	0	0,00	475,32
Gastroenterologia	8	12	3	30,00	9	333,99	0	0,00	0	0,00	363,99
Urologia	3	7	0	0,00	7	259,77	0	0,00	0	0,00	259,77
Geriatria	2	5	0	0,00	5	185,55	0	0,00	0	0,00	185,55
Ginecologia	5	5	3	30,00	2	74,22	0	0,00	0	0,00	104,22
Infectologia	3	3	1	10,00	2	74,22	0	0,00	0	0,00	84,22
Nefrologia	1	1	0	0,00	1	37,11	0	0,00	0	0,00	37,11
Alergia e Imunologia	1	1	1	10,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	10,00
Total	319	696	215	2.150,00	338	12.543,18	112	26.030,00	31	3.095,41	43.818,59

Fonte: Elaborada por Bagatini, a partir da pesquisa (2010).

5.1.4 Urgências Médicas

O perfil das urgências médicas, procuradas pelos pacientes, está esquematizado na Figura 26. Esta mostra que, dos 103 pacientes acompanhados, 40 necessitaram procurar urgências médicas, sendo que 18 deles procuraram-nas mais do que uma vez e, destes, 12 as procuraram no mínimo 2 vezes pelo mesmo motivo.

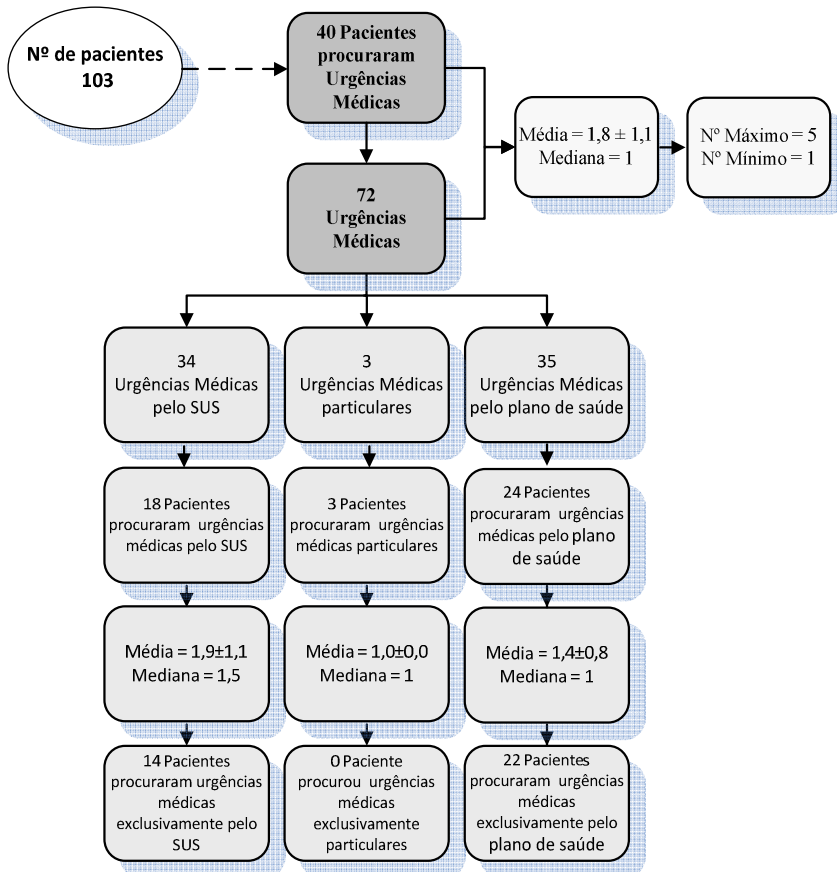


Figura 26 - Organograma descrevendo o perfil das urgências médicas procuradas pelos pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEFAP, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010).

Fonte: Elaborada por Bagatini, a partir da pesquisa (2010).

Foi registrada, no decorrer do estudo, a necessidade de 72 urgências médicas, não havendo praticamente diferenças entre o número de urgências procuradas por meio do SUS (34) ou por meio do plano de saúde (35) (Figura 26). Entretanto, a média de urgências médicas procuradas por meio do SUS foi de $1,9 \pm 1,5$, enquanto que, por intermédio do plano de saúde, foi $1,4 \pm 0,8$.

Treze motivos diferentes levaram os pacientes a procurar por atendimento em urgências médicas (Figura 27). As dores musculoesqueléticas foram responsáveis por 25% das urgências, seguida por infecções do trato respiratório (23,6%) e por crises hipertensivas e quedas (13,9%).

Entre as 10 (13,9%) urgências relacionadas à queda de própria altura, 4 resultaram em fraturas, sendo 2 localizadas no antebraço, 1 na coluna lombar e 1 nos arcos costais. Todos os pacientes foram encaminhados a serviços de urgência, especializados em ortopedia, e permaneceram imobilizados em média $35,0 \pm 6,2$ dias.

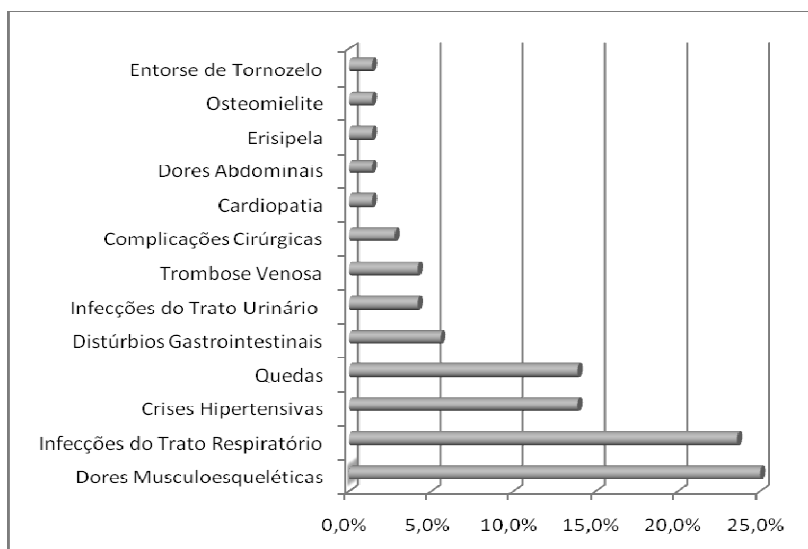


Figura 27 - Porcentagem dos motivos de procura por urgências médicas pelos pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010) (N=72 urgências médicas).

Fonte: Elaborada por Bagatini, a partir da pesquisa (2010).

Das 72 urgências médicas, 3 (4,2%) atendimentos foram realizados por médicos reumatologistas e 11 (15,3%) por médicos ortopedistas. As urgências remanescentes foram atendidas por médicos generalistas. Os atendimentos realizados por médicos reumatologistas foram efetuados pelos próprios médicos que acompanhavam os pacientes em consultas, sem horário pré-definido.

A Figura 28 ilustra o custo total com urgências médicas e mostra que o principal contribuinte foi o plano de saúde, correspondendo a 63,7% (R\$ 1.297,80) do custo total; porém, o maior custo unitário está relacionado às urgências médicas particulares, em média R\$ 122,00.

A Tabela 9 resume os motivos das urgências médicas, o número de pacientes que necessitaram deste serviço, a fonte pagadora e os custos. Os três principais motivos responsáveis pelo custo total foram os mesmos responsáveis pela maior porcentagem das urgências médicas: dores musculoesqueléticas (R\$ 598,48), infecções do trato respiratório (R\$ 447,80) e crises hipertensivas (R\$ 381,56).

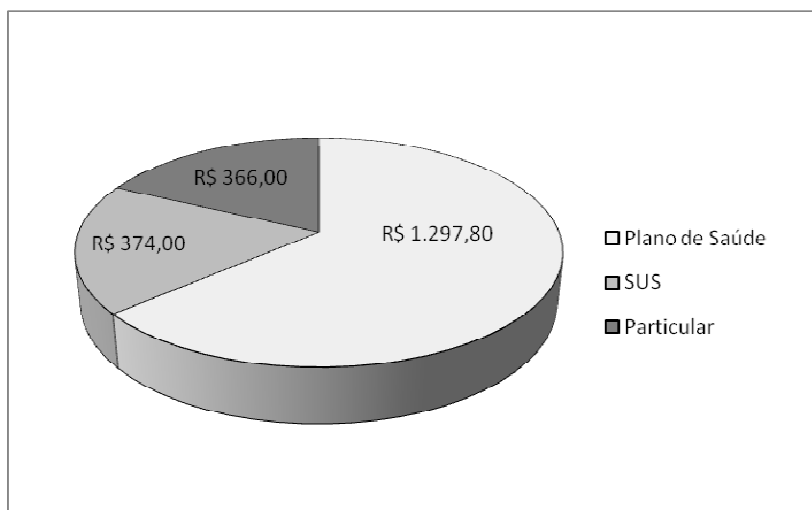


Figura 28 - Custo total com urgências médicas procuradas pelos pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010), conforme fonte pagadora (Custo total = R\$ 2.037,80).

Fonte: Elaborada por Bagatini, a partir da pesquisa (2010).

Tabela 9 - Distribuição do número total de urgências médicas procuradas pelos pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010), conforme motivo, número de pacientes, fonte pagadora e custo.

Motivos	Nº de Pacientes	Nº de Urgências Total	Nº de Urgências SUS	Custo SUS (R\$)	Nº de Urgências Plano	Custo Plano (R\$)	Nº de Urgências Particulares	Custo Particular (R\$)	Custo Total (R\$)
Cardiopatía	1	1	1	11,00	0	0,00	0	0,00	11,00
Complicações Cirúrgicas	1	2	0	0,00	2	74,16	0	0,00	74,16
Crises Hipertensivas	7	10	2	22,00	7	259,56	1	100,00	381,56
Distúrbios Gastrointestinais	4	4	2	22,00	2	74,16	0	0,00	96,16
Dores Abdominais	1	1	0	0,00	1	37,08	0	0,00	37,08
Dores Musculoesqueléticas	12	18	10	110,00	6	222,48	2	266,00	598,48
Entorse do tornozelo	1	1	0	0,00	1	37,08	0	0,00	37,08
Erisipela	1	1	1	11,00	0	0,00	0	0,00	11,00
Infecções do Trato Urinário	3	3	3	33,00	0	0,00	0	0,00	33,00
Infecções do Trato Respiratório	12	17	7	77,00	10	370,80	0	0,00	447,80
Osteomielite	1	1	1	11,00	0	0,00	0	0,00	11,00
Quedas	10	10	4	44,00	6	222,48	0	0,00	266,48
Trombose Venosa	1	3	3	33,00	0	0,00	0	0,00	33,00
Total	55	72	34	374,00	35	1.297,80	3	366,00	2.037,80

Fonte: Elaborada por Bagatini, a partir da pesquisa (2010).

5.1.5 Terapias Físicas

A Figura 29 mostra o perfil das terapias físicas dos 20 pacientes (19,4%) que as realizaram.

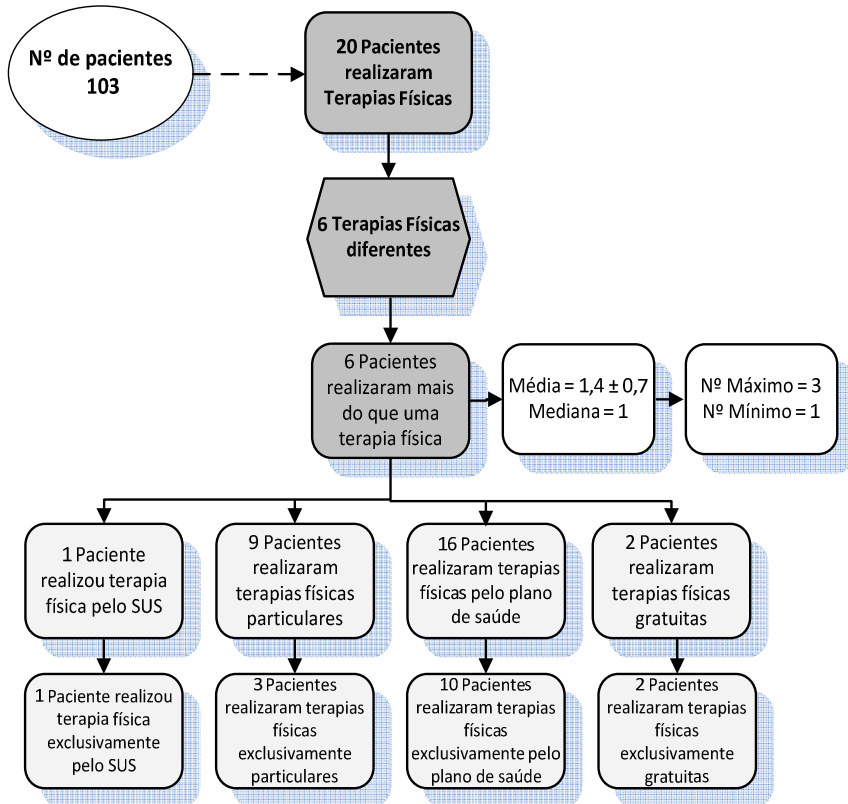


Figura 29 - Organograma descrevendo o perfil das terapias físicas realizadas pelos pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAf, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010).

Fonte: Elaborada por Bagatini, a partir da pesquisa (2010).

A fisioterapia foi a terapia física realizada pelo maior número de pacientes (17); destes, 13 realizaram-na por intermédio do plano de saúde, 2 particulares, 1 pelo SUS e 1 gratuitamente por meio de um

programa de reabilitação oferecido pelos alunos de fisioterapia da Universidade Estadual de Santa Catarina. A *yoga* foi praticada por apenas um paciente, o qual é professor da terapia, porém não está atuando como tal. O *shiatsu* e o *watsu* foram praticados pelo mesmo paciente (Figura 30).

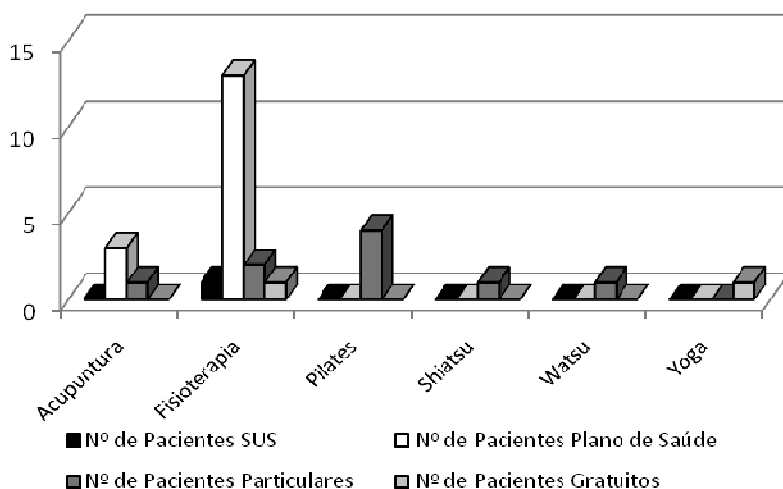
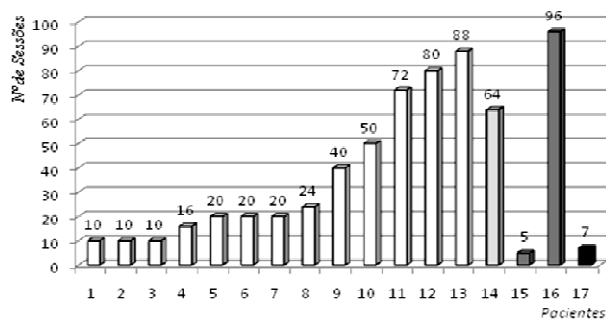


Figura 30 - Número de pacientes em tratamento para artrite reumatóide, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010), distribuído conforme terapia física realizada e fonte pagadora (N=20 pacientes).

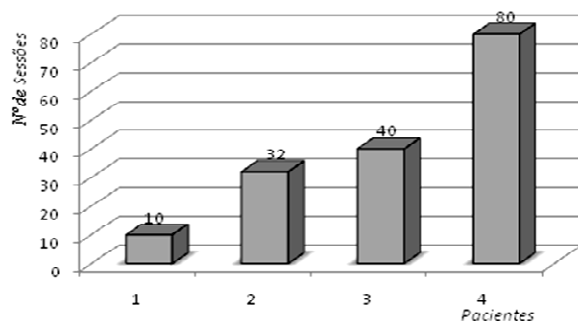
Fonte: Elaborada por Bagatini, a partir da pesquisa (2010).

A Figura 31 mostra o número de sessões de pilates, fisioterapia e acupuntura, distribuídas por paciente e conforme a fonte pagadora. É possível observar que todos os pacientes que praticaram pilates foram particulares e 1 paciente fez apenas 10 sessões, enquanto que outros o praticaram por no mínimo 3 meses consecutivos. Já a fisioterapia foi realizada principalmente pelo plano de saúde e os pacientes que fizeram mais do que 50 sessões frequentaram-na continuamente por no mínimo 6 meses. Os outros pacientes procuraram a terapia em função de dores e problemas musculoesqueléticos agudos. A acupuntura foi realizada por 4 pacientes, sendo que 3 deles a realizaram por intermédio do plano de saúde e destes 1 havia concluído o primeiro mês de terapia.



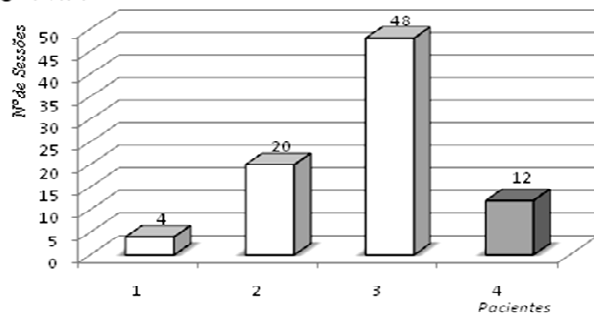
Fisioterapia

○ Plano de Saúde ○ Gratuita ● Particular ● SUS



Pilates

● Particular



Acupuntura

● Particular ○ Plano de Saúde

Figura 31 - Número de sessões de terapias físicas realizadas pelos pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010), distribuídos conforme terapia física, paciente e fonte pagadora.

Fonte: Elaborada por Bagatini, a partir da pesquisa (2010).

O custo total com terapias físicas foi de R\$ 15.450,37 e pode ser visualizado na Figura 32. As terapias físicas particulares foram as que mais contribuíram com o custo total (54,4%); porém, o maior número de pacientes beneficiados e o maior número de sessões ocorreram por intermédio do plano de saúde.

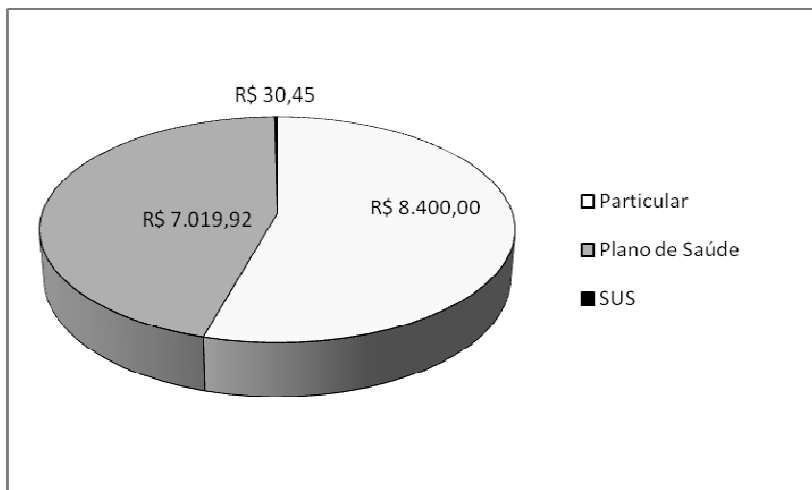


Figura 32 - Custo total com terapias físicas realizadas por pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010), conforme fonte pagadora (Custo total = R\$ 15.450,37).

Fonte: Elaborada por Bagatini, a partir da pesquisa (2010).

Na Tabela 10, observa-se que a terapia física correspondente ao maior custo foi a fisioterapia (R\$ 6.750,45), a qual foi realizada pelo maior número de pacientes e teve o maior número de sessões. O *watsu* foi a terapia física com o custo mais elevado por sessão (R\$ 50,00).

Tabela 10 - Distribuição das terapias físicas realizadas pelos pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010), conforme número de pacientes, fonte pagadora e custo.

Terapia Física	Nº de Pacientes	Nº de sessões Total	Nº de Pacientes SUS	Nº de sessões SUS	Custo SUS (R\$)	Nº de Pacientes Plano	Nº de sessões Plano	Custo Plano (R\$)	Nº de Pacientes Particulares	Nº de sessões Particulares	Custo Particular (R\$)	Nº de Pacientes Gratuitos	Nº de sessões Gratuitas	Custo Total (R\$)
Acupuntura	4	84	0	0	0,00	3	72	2.419,92	1	12	240,00	0	0	2.659,92
Fisioterapia	17	632	1	7	30,45	13	460	4.600,00	2	101	2.120,00	1	64	6.750,45
Pilates	4	162	0	0	0,00	0	0	0,00	4	162	4.400,00	0	0	4.400,00
<i>Shiatsu</i>	1	36	0	0	0,00	0	0	0,00	1	36	1.440,00	0	0	1.440,00
<i>Watsu</i>	1	4	0	0	0,00	0	0	0,00	1	4	200,00	0	0	200,00
<i>Yoga</i>	1	144	0	0	0,00	0	0	0,00	0	0	0,00	1	144	0,00
Total	28	1.062	1	7	30,45	16	532	7.019,92	9	315	8.400,00	2	208	15.450,37

Fonte: Elaborada por Bagatini, a partir da pesquisa (2010).

5.1.6 Atividades Físicas

O perfil das atividades físicas realizadas pelos pacientes acompanhados pode ser visualizado na Figura 33.

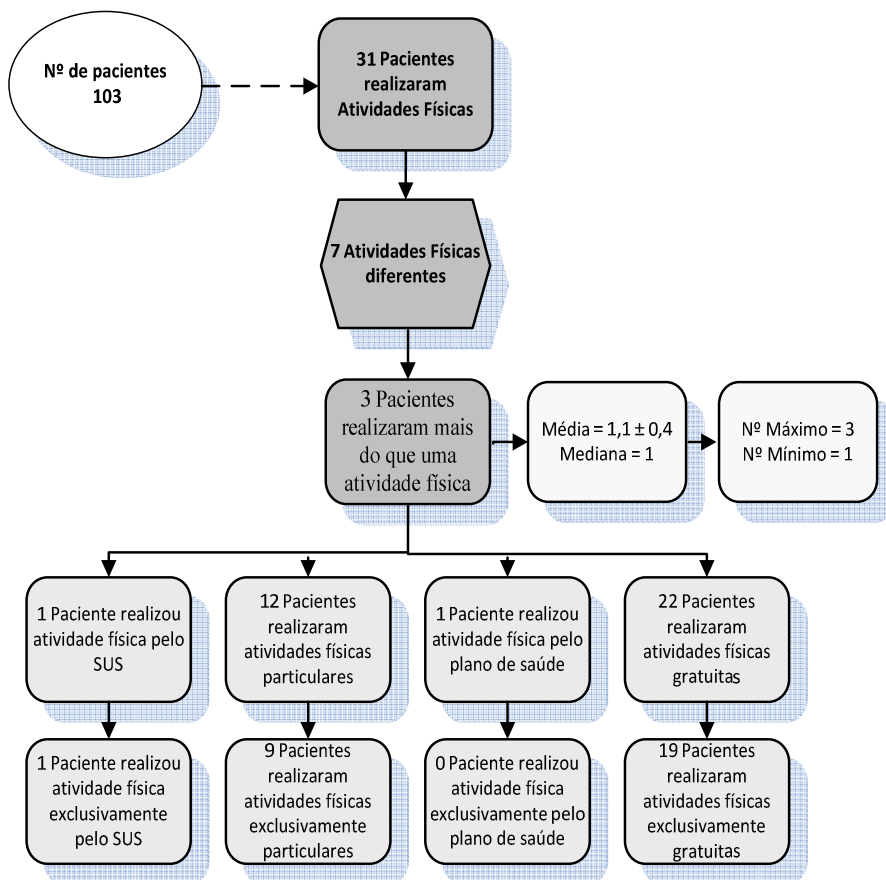


Figura 33 - Organograma descrevendo o perfil das atividades físicas realizadas pelos pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAf, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010).

Fonte: Elaborada por Bagatini, a partir da pesquisa (2010).

Nesta amostra, 30,1% dos pacientes realizaram atividades físicas no mínimo 1 vez por semana e durante 3 meses consecutivos, sendo

que, entre os pacientes incluídos no estudo, 60,0% dos homens e 26,9% das mulheres as praticavam.

A caminhada foi a atividade física predominante (15), seguida da academia (8) e da hidroginástica (4). A maior parte dos pacientes (22) praticou atividades físicas gratuitas, como caminhadas, exercícios físicos em casa, academia, bocha e/ou alongamento (Figura 34).

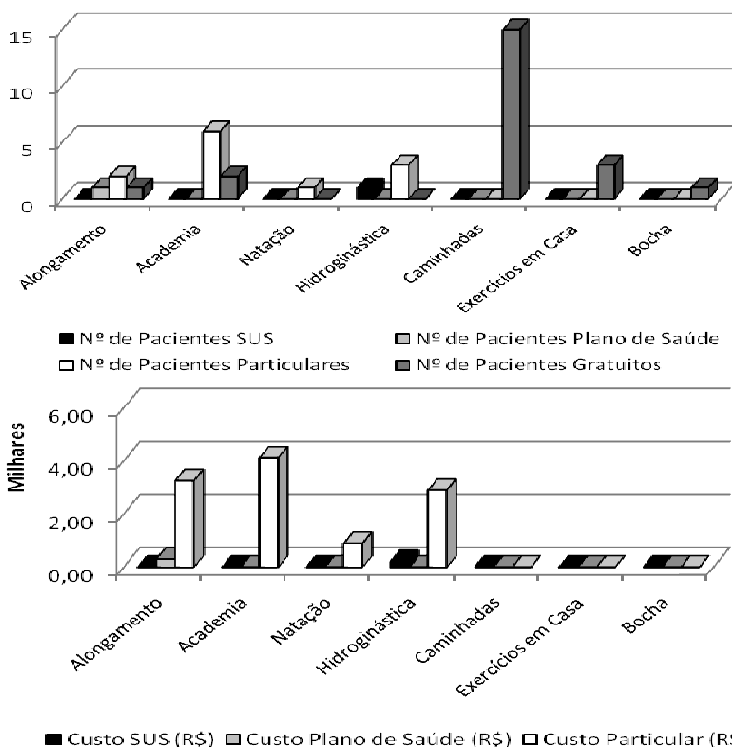


Figura 34 - Custo e número de pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010), distribuído conforme atividades físicas realizadas e fonte pagadora (N = 31 pacientes e Custo total = R\$ 11.688,80).

Fonte: Elaborada por Bagatini, a partir da pesquisa (2010).

A bocha, a academia e o alongamento praticados gratuitamente estavam inseridos em projetos sociais desenvolvidos pela Universidade Federal de Santa Catarina e pela Prefeitura Municipal de Florianópolis,

sendo ministradas por voluntários. Estas atividades foram consideradas gratuitas, em virtude da dificuldade de atribuir custos a itens não comerciáveis, como o trabalho voluntário.

Os exercícios físicos em casa foram realizados pelos próprios pacientes, sem supervisão de um profissional capacitado e com ou sem o auxílio de aparelhos.

Apesar de que 62,8% dos pacientes desenvolveram somente atividades físicas gratuitas, o custo com atividades físicas durante 13 meses foi de R\$ 11.688,80, sendo que 95,6% (11.180,00) deste custo correspondem às atividades físicas particulares, realizadas por 12 pacientes (Figura 35).

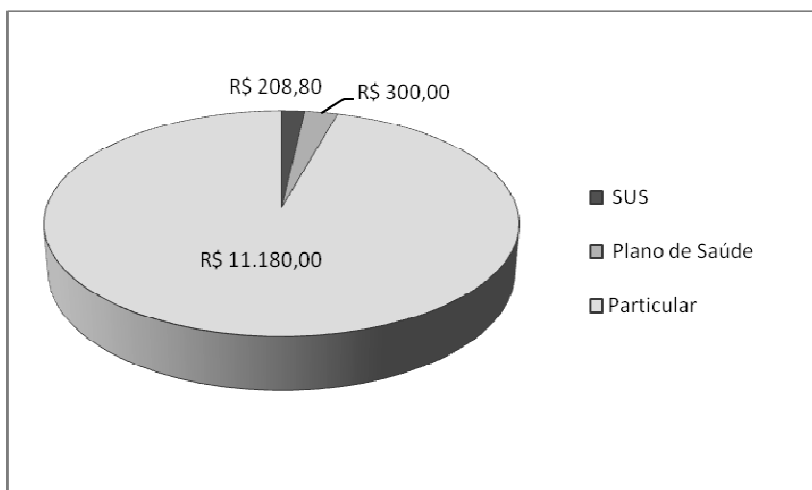


Figura 35 - Custo total com atividades físicas realizadas por pacientes em tratamento para artrite reumatóide, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010), conforme fonte pagadora (Custo total = R\$ 11.688,80).

Fonte: Elaborada por Bagatini, a partir da pesquisa (2010).

A Tabela 11 correlaciona as atividades físicas realizadas, ao número de pacientes que as praticaram e o custo referente a cada atividade, conforme a fonte pagadora.

Tabela 11 - Distribuição das atividades físicas realizadas pelos pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010), conforme número de pacientes, fonte pagadora e custo.

Atividade Física	Nº de Pacientes Total	Nº de Pacientes SUS	Custo SUS (R\$)	Nº de Paciente Plano	Custo Plano (R\$)	Nº de Pacientes Particulares	Custo Particular (R\$)	Nº de Pacientes Gratuitos
Academia	8	0	0,00	0	0,00	6	4.120,00	2
Alongamento	3	0	0,00	1	300,00	2	3.260,00	1
Bocha	1	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1
Caminhada	15	0	0,00	0	0,00	0	0,00	15
Exercícios Físicos em Casa	3	0	0,00	0	0,00	0	0,00	3
Hidroginástica	4	1	208,80	0	0,00	3	2.900,00	0
Natação	1	0	0,00	0	0,00	1	900,00	0
Total	35	1	208,80	1	300,00	12	11.180,00	22

Fonte: Elaborada por Bagatini, a partir da pesquisa (2010).

5.1.7 Exames Complementares

Todos os 103 pacientes acompanhados realizaram exames laboratoriais durante o período de acompanhamento, porém apenas 90 fizeram exames de imagem. Exames oftalmológicos e outros tipos de exames foram realizados por 7 e 44 pacientes, respectivamente, como mostra a Figura 36.

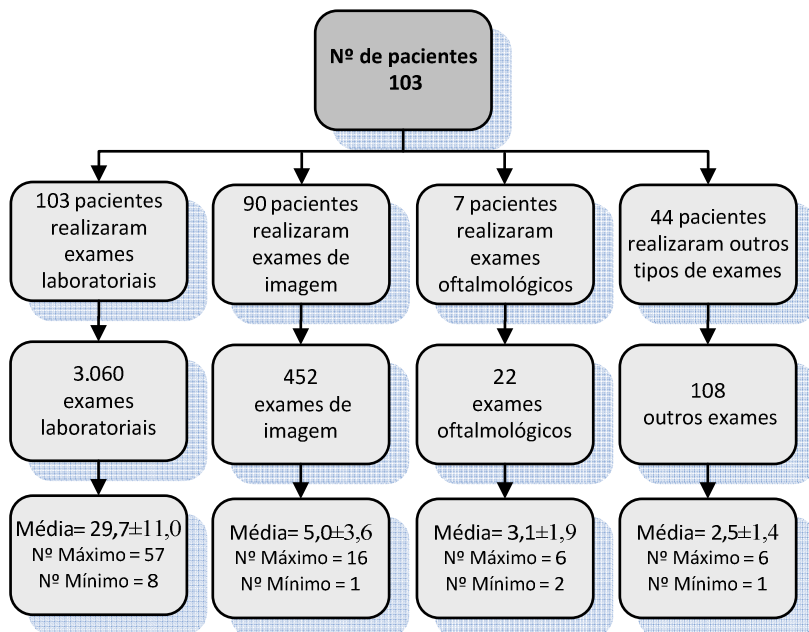


Figura 36 - Organograma descrevendo o perfil dos exames realizados pelos pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAf, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010).

Fonte: Elaborada por Bagatini, a partir da pesquisa (2010).

Entre os 3.642 exames realizados, 2.040 foram efetuados por meio do plano de saúde, 1.446 por intermédio do SUS, 107 pelo plano de saúde + particular e 49 particulares.

O maior número de exames laboratoriais (1.650), de imagem (303), oftalmológicos (8) e outros tipos (79) foi realizado por intermédio do plano de saúde, e, conseqüentemente, os maiores

custos também foram atribuídos a esta fonte pagadora, com exceção dos exames oftalmológicos, cujo principal responsável foi o custo particular (Figura 37).

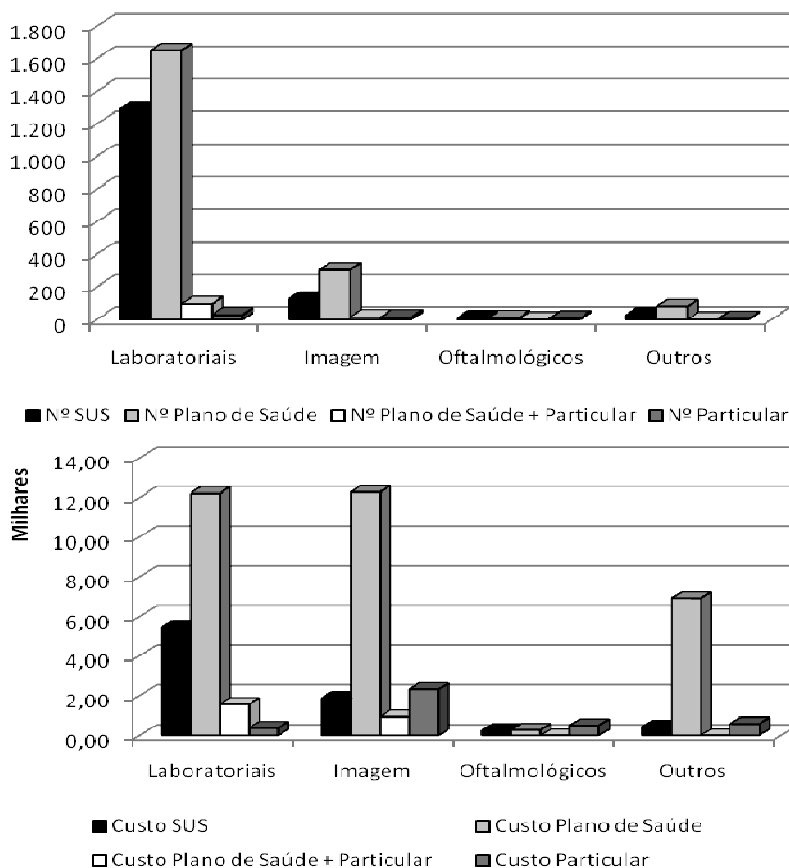


Figura 37 - Custo e número de pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010), distribuído conforme grupo de exames realizados e fonte pagadora (N=3.642 exames e Custo total = R\$ 45.974,24).

Fonte: Elaborada por Bagatini, a partir da pesquisa (2010).

A média de exames laboratoriais, realizados por intermédio do plano de saúde, foi de 28,9 exames/paciente, já a média de exames de imagem foi de 5,5 exames/paciente (Figura 37).

Entre os 103 pacientes, que realizaram exames, 51 os fizeram, exclusivamente, por meio do plano de saúde, 29 somente pelo SUS e nenhum paciente realizou restritivamente exames particulares. O Quadro 4 apresenta o número de pacientes conforme fonte pagadora e tipo de exame realizado.

Quadro 4 - Número de pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, distribuídos conforme fonte pagadora e o tipo de exame realizado, durante o período de 13 meses (2008-2010).

Fonte Pagadora	N. de Pacientes			
	Exames Laboratoriais	Exames de Imagem	Exames Oftálmicos	Outros Exames
SUS	38	24	2	10
SUS e Plano de Saúde	3	6	0	2
SUS e Particular	1	3	0	0
SUS e Plano de Saúde + Particular	5	3	0	0
Plano de Saúde	54	48	4	30
Plano de Saúde e Particular	0	1	0	1
Plano de Saúde + Particular	1	1	0	0
Particular	1	4	1	1

Fonte: Elaborado por Bagatini, a partir da pesquisa (2010).

Os exames laboratoriais foram os maiores responsáveis pelos custos com exames complementares, correspondendo a 42,6% (R\$ 19.597,74) do custo total; porém, estes foram realizados em maior número, apresentando custo médio de R\$ 6,40/exame. Os outros tipos de exames corresponderam a 17,2% do custo total, entretanto, estes apresentam o maior custo médio, R\$ 73,36/exame.

O custo total com exames complementares foi de R\$ 45.974,24, sendo que o plano de saúde contribuiu com 68,8% deste total (Figura 38), destacando que esta foi a principal fonte pagadora utilizada pelos pacientes e a responsável pelo maior número de exames realizados.

O custo e o número de cada exame realizado, distribuídos conforme a fonte pagadora, podem ser visualizados nas Tabelas 12, 13, 14 e 15.

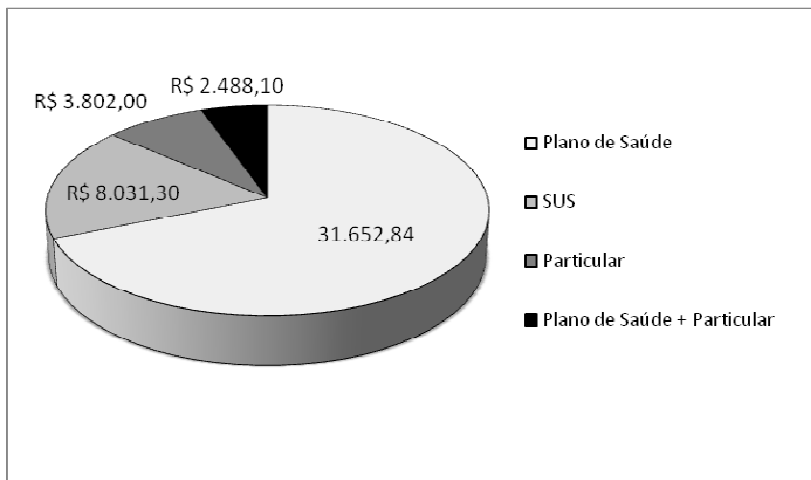


Figura 38 - Custo total com exames complementares realizadas por pacientes em tratamento para artrite reumatóide, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010), conforme fonte pagadora (Custo total = R\$ 45.974,24).

Fonte: Elaborada por Bagatini, a partir da pesquisa (2010).

Entre os exames laboratoriais, os mais frequentes foram: hemograma completo (331), dosagem de transaminase glutâmico-pirúvica (ALT) (293) e determinação quantitativa de proteína C reativa (283). Radiografia de mão (74), radiografia de pé (74) e radiografia de tórax (56) foram os mais frequentes entre os exames de imagem. Já entre os oftalmológicos predominou a campimetria computadorizada (8)¹⁵ e, entre os outros tipos, o eletrocardiograma convencional (35)¹⁶.

¹⁵ O exame do campo visual computadorizado que permite o diagnóstico e o monitoramento do glaucoma, potencial efeito adverso associado ao uso prolongado de corticosteróides. Além disso, é também indicado para o monitoramento de intoxicações medicamentosas ocasionadas pelos antimaláricos.

¹⁶ Entre as manifestações extra-articulares da artrite reumatóide destaca-se o envolvimento cardíaco.

Tabela 12 - Distribuição dos exames laboratoriais realizados pelos pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010), conforme número de pacientes, fonte pagadora e custo.

Exames Laboratoriais	Nº de Exames Total	Nº de Exames SUS	Custo SUS (R\$)	Nº de Exames Plano	Custo Plano (R\$)	Nº de Exames Plano + Particulares	Custo Plano + Particular (R\$)	Nº de Exames Particulares	Custo Particular (R\$)
Análise de caracteres físicos, elementos e sedimento da urina	217	103	381,10	105	489,30	6	0,00	3	0,00
Antibiograma	2	0	0,00	2	9,56	0	0,00	0	0,00
Baciloscopia direta para BAAR	6	0	0,00	6	75,35	0	0,00	0	0,00
Cultura para BAAR	1	0	0,00	1	22,91	0	0,00	0	0,00
Cultura para identificação de bactérias	45	22	123,64	21	311,94	1	0,00	1	0,00
Cultura para identificação de fungos	2	0	0,00	2	28,54	0	0,00	0	0,00
Determinação da capacidade de fixação do ferro	7	3	6,03	4	10,76	0	0,00	0	0,00
Determinação de velocidade de hemossedimentação (VHS)	279	121	330,33	143	334,62	13	0,00	2	0,00
Determinação quantitativa de proteína C reativa	283	121	1119,25	148	2.550,04	11	0,00	3	0,00
Dosagem de bilirrubina total e frações	7	5	10,05	2	7,16	0	0,00	0	0,00
Dosagem de cálcio sérico	16	4	7,40	10	26,90	2	0,00	0	0,00
Dosagem de creatinina	275	116	214,60	148	473,60	9	0,00	2	0,00
Dosagem de ferritina	17	4	62,36	13	312,00	0	0,00	0	0,00
Dosagem de ferro sérico	16	5	17,55	11	38,06	0	0,00	0	0,00
Dosagem de folato	7	1	15,65	6	121,11	0	0,00	0	0,00
Dosagem de fosfatase alcalina	26	13	26,13	12	50,72	1	0,00	0	0,00
Dosagem de gamaglutamiltransferase (gamaGT)	96	36	126,36	58	267,38	1	0,00	1	0,00
Dosagem de glicose	189	73	135,05	109	362,97	5	0,00	2	0,00

Continuação

Exames Laboratoriais	Nº de Exames Total	Nº de Exames SUS	Custo SUS (R\$)	Nº de Exames Plano	Custo Plano (R\$)	Nº de Exames Plano + Particulares	Custo Plano + Particular (R\$)	Nº de Exames Particulares	Custo Particular (R\$)
Dosagem de hemoglobina glicosilada	24	8	62,88	16	170,20	0	0,00	0	0,00
Dosagem de hormônio tireoestimulante (TSH)	58	15	134,40	42	833,12	0	0,00	1	0,00
Dosagem de tiroxina livre (T4 livre)	37	9	104,40	27	535,69	0	0,00	1	0,00
Dosagem de transaminaseglutâmico-oxalacética (AST)	268	113	227,13	139	444,80	13	0,00	3	0,00
Dosagem de transaminase glutâmicopirúvica (ALT)	293	112	225,12	166	531,20	12	0,00	3	0,00
Dosagem de transferrina	7	4	16,48	3	34,56	0	0,00	0	0,00
Dosagem de uréia	204	103	190,55	99	317,79	1	0,00	1	0,00
Dosagem de vitamina B12	8	1	15,24	7	140,32	0	0,00	0	0,00
Eletrforese de proteínas	8	5	22,10	3	78,72	0	0,00	0	0,00
Hemograma completo	331	133	546,63	181	1.265,19	14	0,00	3	0,00
Micológico direto e cultura	4	2	13,98	2	13,44	0	0,00	0	0,00
Parasitológico de fezes	8	3	4,95	5	22,78	0	0,00	0	0,00
Perfil lipídico	176	83	736,21	92	1.451,76	1	0,00	0	0,00
Pesquisa de anticorpos antinúcleo	8	1	17,16	6	59,64	1	0,00	0	0,00
Pesquisa de anticorpos contra o vírus da hepatite C (anti-HCV)	11	9	166,95	2	93,76	0	0,00	0	0,00
Pesquisa de antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBSAg)	12	10	185,50	2	32,74	0	0,00	0	0,00
Pesquisa de fator reumatóide	112	51	209,10	57	684,57	3	0,00	1	0,00
Total	3.060	1.289	5.454,28	1.650	12.203,21	94	1.555,25	27	385,00

Fonte: Elaborada por Bagatini, a partir da pesquisa (2010).

Tabela 13 - Distribuição dos exames de imagem realizados pelos pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010), conforme número de pacientes, fonte pagadora e custo.

Exames de Imagem	Nº de Exames Total	Nº de Exames SUS	Custo SUS (R\$)	Nº de Exames Plano	Custo Plano (R\$)	Nº de Exames Plano + Particulares	Custo Plano + Particular (R\$)	Nº de Exames Particulares	Custo Particular (R\$)
Cintilografia óssea	1	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	0,00
Colonoscopia	8	1	112,66	7	1.297,80	0	0,00	0	0,00
Densitometria óssea	37	3	165,30	27	1.116,18	2	0,00	5	0,00
Endoscopia digestiva alta	21	6	288,96	14	1.292,90	0	0,00	1	0,00
Radiografia de antebraço	3	0	0,00	3	34,69	0	0,00	0	0,00
Radiografia de articulação escapuloumeral (ombro)	6	5	37,00	1	11,25	0	0,00	0	0,00
Radiografia de articulação tibiotársica (tornozelo)	7	1	6,50	6	64,98	0	0,00	0	0,00
Radiografia de bacia	8	2	15,54	6	69,36	0	0,00	0	0,00
Radiografia de coluna cervical	11	4	33,32	7	82,60	0	0,00	0	0,00
Radiografia de coluna lombo-sacra	21	6	89,40	13	245,18	0	0,00	2	0,00
Radiografia de cotovelo	1	0	0,00	1	10,89	0	0,00	0	0,00
Radiografia de coxa	1	0	0,00	1	11,39	0	0,00	0	0,00
Radiografia de joelho	24	10	92,90	14	207,90	0	0,00	0	0,00
Radiografia de mão	74	28	176,40	42	456,54	4	0,00	0	0,00
Radiografia de pé	74	26	176,28	48	547,20	0	0,00	0	0,00
Radiografia de punho	24	12	82,92	8	93,20	4	0,00	0	0,00
Radiografia de seios da face	6	1	7,32	5	66,49	0	0,00	0	0,00
Radiografia de tórax	56	14	168,28	39	611,52	2	0,00	1	0,00
Radiografia de quadril	9	0	0,00	9	111,40	0	0,00	0	0,00

Continuação

Exames de Imagem	Nº de Exames Total	Nº de Exames SUS	Custo SUS (R\$)	Nº de Exames Plano	Custo Plano (R\$)	Nº de Exames Plano + Particulares	Custo Plano + Particular (R\$)	Nº de Exames Particulares	Custo Particular (R\$)
Ressonância magnética de coluna lombar	2	0	0,00	1	262,75	0	0,00	1	0,00
Ressonância magnética de coluna lombo-sacra	2	0	0,00	2	498,92	0	0,00	0	0,00
Ressonância magnética de joelho	3	0	0,00	3	808,09	0	0,00	0	0,00
Ressonância magnética de pé	1	0	0,00	1	269,16	0	0,00	0	0,00
Ressonância magnética de quadril	1	0	0,00	1	271,35	0	0,00	0	0,00
Ressonância magnética de tórax	1	0	0,00	1	271,35	0	0,00	0	0,00
Ressonância magnética temporomandibular	1	0	0,00	1	262,33	0	0,00	0	0,00
Tomografia computadorizada de abdomen superior	4	2	277,26	2	296,76	0	0,00	0	0,00
Tomografia computadorizada de coluna cervical	1	0	0,00	1	104,24	0	0,00	0	0,00
Tomografia computadorizada de coluna lombo-sacra	1	1	101,10	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Tomografia computadorizada de tórax	9	0	0,00	9	1.196,43	0	0,00	0	0,00
Ultrassonografia de abdomen total	16	1	37,95	13	709,54	0	0,00	2	0,00
Ultrassonografia de cotovelo	1	0	0,00	1	58,73	0	0,00	0	0,00
Ultrassonografia de joelho	1	0	0,00	1	58,73	0	0,00	0	0,00
Ultrassonografia de mão	5	0	0,00	4	234,91	1	0,00	0	0,00
Ultrassonografia de ombro	3	0	0,00	3	176,18	0	0,00	0	0,00
Ultrassonografia de punhos	3	0	0,00	3	176,18	0	0,00	0	0,00
Ultrassonografia de quadril	1	0	0,00	1	58,73	0	0,00	0	0,00
Ultrassonografia do aparelho urinário feminino	1	0	0,00	1	70,73	0	0,00	0	0,00
Ultrassonografia do aparelho urinário masculino	1	0	0,00	1	96,06	0	0,00	0	0,00
Ultrassonografia do globo ocular	2	0	0,00	2	57,44	0	0,00	0	0,00
Total	452	123	1.869,09	303	12.270,08	13	932,85	13	2.322,00

Fonte: Elaborada por Bagatini, a partir da pesquisa (2010).

Tabela 14 - Distribuição dos exames oftalmológicos realizados pelos pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010), conforme número de pacientes, fonte pagadora e custo.

Exames Oftalmológicos	Nº de Exames Total	Nº de Exames SUS	Custo SUS (R\$)	Nº de Exames Plano	Custo Plano (R\$)	Nº de Exames Plano + Particulares	Custo Plano + Particular (R\$)	Nº de Exames Particulares	Custo Particular (R\$)
Campimetria computadorizada	8	6	240,00	2	51,20	0	0,00	0	0,00
Mapeamento de retina	2	0	0,00	2	51,20	0	0,00	0	0,00
Microscopia especular de córnea	4	0	0,00	2	156,80	0	0,00	2	230,00
Paquimetria ultrassônica	2	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2	130,00
Retinografia	4	2	24,68	2	25,60	0	0,00	0	0,00
Topografia computadorizada de córnea	2	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2	150,00
Total	22	8	264,68	8	284,80	0	0,00	6	510,00

Fonte: Elaborada por Bagatini, a partir da pesquisa (2010).

Tabela 15 - Distribuição de outros tipos de exames realizados pelos pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010), conforme número de pacientes, fonte pagadora e custo.

Outros Exames	Nº de Exames Total	Nº de Exames SUS	Custo SUS (R\$)	Nº de Exames Plano	Custo Plano (R\$)	Nº de Exames Plano+ Particulares	Custo Plano + Particular (R\$)	Nº de Exames Particulares	Custo Particular (R\$)
Cateterismo cardíaco D e/ou E com estudo cineangiográfico	2	0	0,00	2	1.531,88	0	0,00	0	0,00
Cintilografia de perfusão miocárdica	2	0	0,00	2	453,10	0	0,00	0	0,00
Doppler cardíaco	6	0	0,00	6	980,25	0	0,00	0	0,00
Doppler de membro inferior	5	0	0,00	5	536,74	0	0,00	0	0,00
Doppler de vasos cervicais arteriais bilateral (carótidas e vertebrais)	11	0	0,00	10	948,50	0	0,00	1	265,00
Ecocardiografia transtorácica	16	6	239,64	10	1.003,20	0	0,00	0	0,00
Eletrocardiograma convencional	35	15	77,25	20	309,80	0	0,00	0	0,00
Holter de pressão	7	0	0,00	6	182,52	0	0,00	1	170,00
Pletismografia	4	0	0,00	4	121,68	0	0,00	0	0,00
Prova de função pulmonar completa	5	1	6,36	4	281,48	0	0,00	0	0,00
Teste ergométrico convencional	15	4	120	10	545,60	0	0,00	1	150,00
Total	108	26	443,25	79	6.894,75	0	0,00	3	585,00

Fonte: Elaborada por Bagatini, a partir da pesquisa (2010).

5.1.8 Hospitalizações

Durante os 13 meses de acompanhamento, 13 pacientes necessitaram de hospitalização; no entanto, a estimativa dos custos considerou apenas 11 pacientes, em virtude da dificuldade na obtenção dos dados dos custos junto às instituições onde os pacientes permaneceram hospitalizados. Apenas 2 destes pacientes necessitaram de 2 hospitalizações.

Entre as 13 hospitalizações, 6 ocorreram em instituições públicas por intermédio do SUS e 7 em instituições privadas, sendo que 6 foram por meio do plano de saúde e 1 particular.

As hospitalizações ocorreram em decorrência de 9 motivos diferentes (Figura 39), sendo que a própria artrite reumatóide foi responsável por 23,0%, e a necessidade de angioplastia com implante de *stent* e a artroplastia de quadril por 15,4% cada.

Foram 10 hospitalizações não cirúrgicas e 3 cirúrgicas, cujos dados são apresentados, conforme paciente, motivo, diárias, fonte pagadora e custos, no Quadro 5.

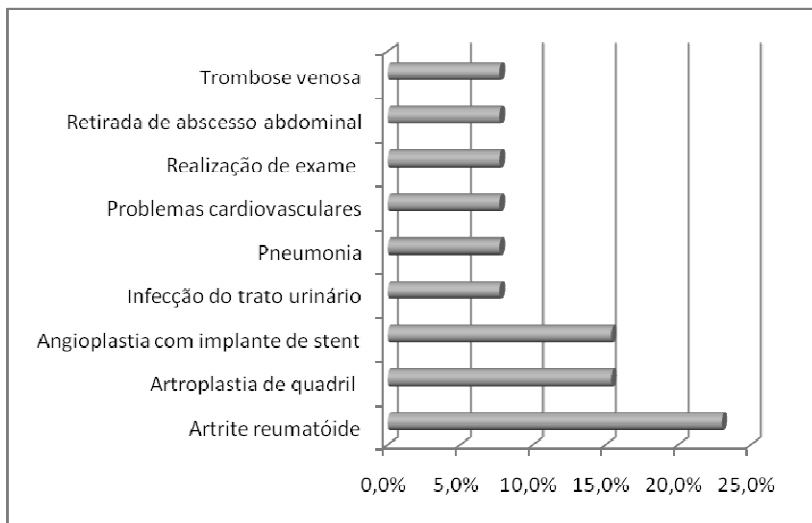


Figura 39 - Porcentagem dos motivos de hospitalizações dos pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010) (N=13 hospitalizações).

Fonte: Elaborada por Bagatini, a partir da pesquisa (2010).

O tempo de permanência na instituição foi de aproximadamente $5,0 \pm 2,9$ diárias por meio do SUS, já por intermédio do plano de saúde, $2,7 \pm 2,8$ diárias entre as não cirúrgicas e $4,0 \pm 1,0$ diárias entre as cirúrgicas.

Embora o número de hospitalizações financiadas por intermédio do SUS e do plano de saúde seja igual, este último foi responsável por 85,1% do custo total com hospitalizações (Figura 40). Entretanto, as 3 hospitalizações cirúrgicas e 2 procedimentos considerados complexos (angioplastia com implante de *stent*) foram financiados pelo plano de saúde. Além disso, apenas o custo referente aos materiais utilizados (*stents* e kits de próteses) foi de R\$ 28.000,00, o que representa 64,8% do custo referente ao plano de saúde.

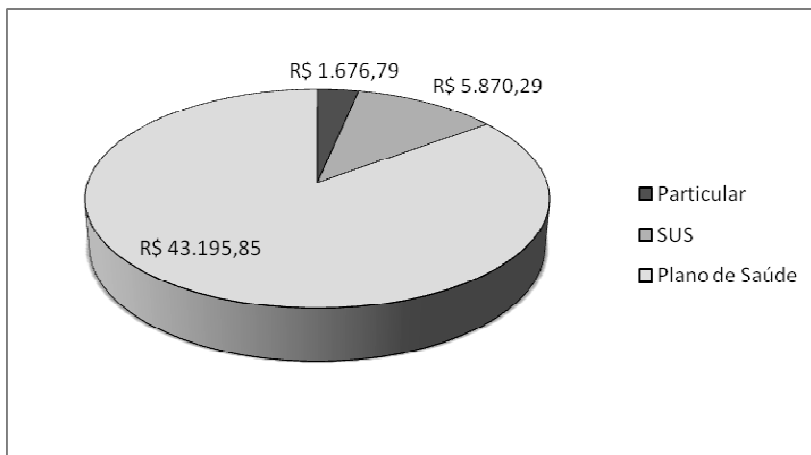


Figura 40 - Custo total com hospitalizações dos pacientes em tratamento para artrite reumatóide, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010), conforme fonte pagadora (Custo total = R\$ 50.742,93).

Fonte: Elaborada por Bagatini, a partir da pesquisa (2010).

A hospitalização que apresentou maior custo, por meio do SUS (R\$ 2.174,94), foi a que apresentou o maior número de diárias (9). Em contrapartida, a hospitalização com maior custo (R\$ 9.812,09), realizada por intermédio do plano de saúde, foi não cirúrgica e com apenas 1 diária, mas houve a necessidade da implantação de 3 *stents*.

Quadro 5 - Distribuição das hospitalizações dos pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010), conforme paciente, motivo, fonte pagadora, diária e custo.

Sistema Único de Saúde			
Paciente	Motivo	Diárias	Custo (R\$)
Paciente 1	Artrite Reumatóide	9	2.174,94
Paciente 1	Infecção do trato urinário	3	168,03
Paciente 2	Problemas cardiovasculares	2	708,96
Paciente 3	Realização de exame de alta complexidade	8	1.922,88
Paciente 4	Trombose venosa	5	699,46
Paciente 5	Artrite reumatóide	3	196,02
Particular			
Paciente	Motivo	Diárias	Custo (R\$)
Paciente 6	Artrite reumatóide	3	1.676,79
Plano de Saúde			
Não Cirúrgica			
Paciente	Motivo	Diárias	Custo (R\$)
Paciente 7	Pneumonia	6	3.646,69
Paciente 8	Angioplastia transluminal percutânea com implante de <i>stent</i>	1	7.476,49 ¹
Paciente 9	Angioplastia transluminal percutânea com implante de <i>stent</i>	1	9.812,09 ²
Cirúrgica			
Paciente	Motivo	Diárias	Custo (R\$)
Paciente 10	Artroplastia de quadril (incluso kit de prótese)	3	9.576,26
Paciente 10	Artroplastia de quadril (incluso kit de prótese)	4	9.654,02
Paciente 11	Retirada de abscesso abdominal	5	3.030,30

Legenda:¹ – Implantado 2 *stents* convencionais; ² – Implantado 3 *stents* convencionais.

Fonte: Elaborada por Bagatini, a partir da pesquisa (2010).

5.2 Custos Indiretos

Os custos indiretos foram estimados a partir de 559 benefícios, sendo 515 referentes ao benefício espécie B31 e 44 relacionados ao B32. O sexo feminino representou 76,7% dos benefícios B31, cuja duração mediana foi de 140 dias e o custo por paciente, durante treze meses, foi de R\$ 1.790,60. O custo por paciente com aposentadoria decorrente de invalidez, durante o mesmo período, foi de R\$ 4.845,00 (Quadro 6).

A estimativa dos custos indiretos associados à artrite por paciente foi de R\$ 3.317,80 e corresponde à média entre os custos médios dos benefícios B31 e B32 por paciente.

Quadro 6 - Informações referentes aos benefícios espécie B31 e B32 concedidos pela Gerência Executiva de Florianópolis/SC, com diagnóstico principal de AR (CID10 M05 e M06).

Informações	Benefício B31	Benefício B32
Número de benefícios	515	44
Duração mediana do benefício em dias	140	285
Amplitude de duração do benefício	1 – 395 dias	34 – 390 dias
Remuneração mediana diária	R\$ 12,79	R\$ 17,00
Amplitude de remuneração diária	R\$ 4,33 – 94,09	R\$ 5,03 – 112,69
Custo do benefício por paciente (tempo total de 13 meses)	R\$ 1.790,60	R\$ 4.845,00

Fonte: Elaborado por Bagatini, a partir da pesquisa (2010).

5.3 Custos Totais

O custo direto médico total, distribuído conforme seus componentes e fontes pagadoras, está apresentado na Tabela 16. Percebe-se que o custo com a aquisição de medicamentos foi o mais expressivo, correspondendo a 91,4% do custo total (Figura 41). O custo direto médico total, durante 13 meses de acompanhamento, referente a 103 pacientes portadores de artrite, foi de R\$ 2.200.361,47, o

equivalente a R\$ 21.362,73 por paciente. O SUS foi responsável por 74,0% do custo direto médico total (Figura 42).

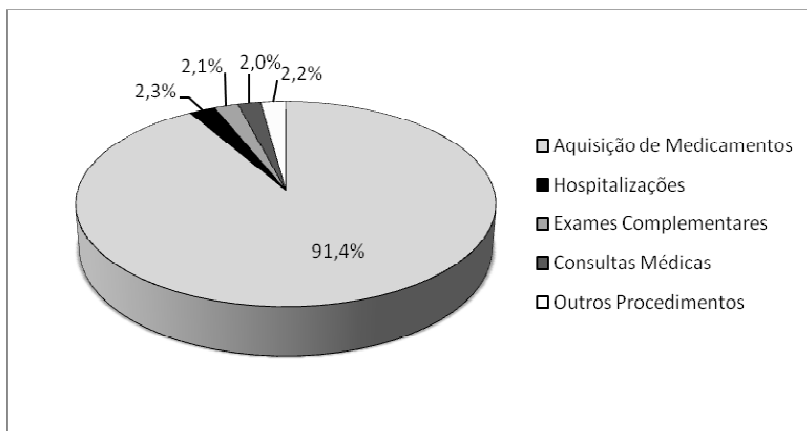


Figura 41 - Contribuição dos diferentes componentes no custo direto médico total dos pacientes em tratamento para artrite reumatóide, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010) (Custo total = R\$ 2.200.361,47).

Fonte: Elaborada por Bagatini, a partir da pesquisa (2010).

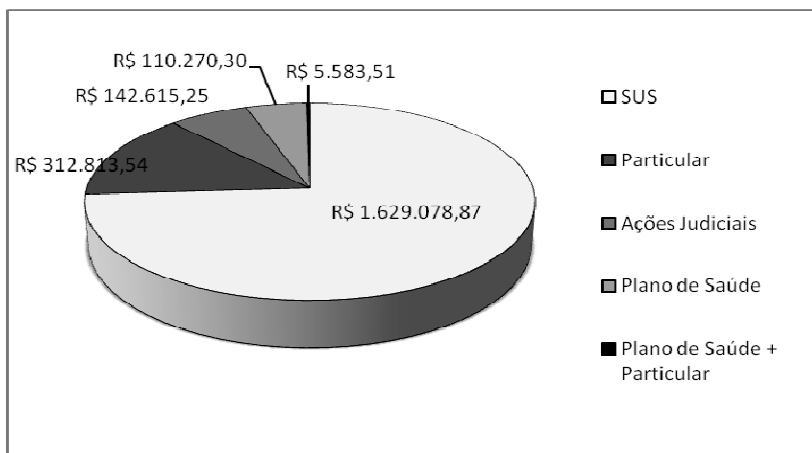


Figura 42 - Custo direto médico total dos pacientes em tratamento para artrite reumatóide, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010), conforme fonte pagadora (Custo total = R\$ 2.200.361,47).

Fonte: Elaborada por Bagatini, a partir da pesquisa (2010).

Com exceção do plano de saúde e do plano de saúde + particular, cujos principais custos foram devido às hospitalizações (39,2%) e às consultas médicas (55,4%), respectivamente, a aquisição de medicamentos foi responsável pelos maiores custos diretos médicos entre as demais fontes pagadoras. Entretanto, apenas 3 pacientes adquiriram medicamentos por intermédio do plano de saúde e a modalidade plano de saúde + particular envolveu apenas consultas médicas e exames complementares.

O SUS foi o responsável pelo maior custo direto médico com a aquisição de medicamentos (79,3%) e administrações de medicamentos parenterais (85,4%), o plano de saúde com urgências médicas (63,7%), exames complementares (68,8%) e hospitalizações (85,1%) e o particular com consultas médicas (59,4%) e atividades (95,6%) e terapias físicas (54,4%).

No Quadro 7 e na Tabela 17, o custo direto médico por paciente, durante os 13 meses de acompanhamento, está distribuído conforme seus componentes e respectivas fonte pagadoras. É importante destacar que o custo por paciente foi determinado, considerando-se o número de pacientes que realizaram ou adquiriram os componentes, conforme fonte pagadora.

O maior custo direto médico por paciente (R\$ 20.373,61) está relacionado às ações judiciais impetradas contra o Estado, e estas foram referentes apenas à aquisição de medicamentos.

O custo total por paciente está apresentado na Tabela 18, conforme as categorias de custos e fontes pagadoras. O custo total estimado para artrite reumatóide, em 13 meses de acompanhamento, sob a perspectiva da sociedade foi de R\$ 24.680,53 por paciente, sendo que os custos diretos médicos representaram 86,5% deste total.

Com exceção ao plano de saúde + particular, os custos diretos médicos representaram mais de 60,0% do custo total por paciente nas demais fontes pagadoras.

Tabela 16 - Custo direto médico total, referente aos 103 pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010), distribuído conforme seus componentes e fonte pagadora.

Componentes Custos Diretos Médicos	Custo SUS (R\$)	Custo Plano de Saúde (R\$)	Custo Particular (R\$)	Custo Plano de Saúde + Particular (R\$)	Custo Ações Judiciais (R\$)	Custo Total (R\$)
Medicamentos	1.596.439,20	12.223,27	260.666,19	-	142.615,25	2.011.943,91
Administrações de Medicamentos Parenterais	15.974,83	2.037,44	692,56	-	-	18.704,83
Consultas Médicas	2.150,00	12.543,18	26.030,00	3.095,41	-	43.818,59
Urgências Médicas	374,00	1.297,80	366,00	-	-	2.037,80
Atividades Físicas	208,80	300,00	11.180,00	-	-	11.688,80
Terapias Físicas	30,45	7.019,92	8.400,00	-	-	15.450,37
Exames Complementares	8.031,30	31.652,84	3.802,00	2.488,10	-	45.974,24
Hospitalizações	5.870,29	43.195,85	1.676,79	-	-	50.742,93
Total	1.629.078,87	110.270,30	312.813,54	5.583,51	142.615,25	2.200.361,47

Legenda: Fonte em itálico e negrito destacam os maiores custos referentes ao componente.

Fonte: Elaborada por Bagatini, a partir da pesquisa (2010).

Quadro 7 - Custo direto médico por paciente em tratamento para AR, cadastrado no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010), distribuído conforme seus componentes e respectivas classificações e fonte pagadora.

Componentes	Média (N=103)	Média (N)	SUS (R\$)	Plano de Saúde (R\$)	Particular (R\$)	Plano de Saúde + Particular (R\$)	Ações Judiciais (R\$)
Medicamentos	15,3	15,3±6,5 (103)	15.499,41	4.074,42	2.555,55	-	20.373,61
Administrações de Medicamentos Parenterais	29,3	41,4±34,0 (73)	456,42	185,22	31,48	-	-
Medicamentos Intravenosos	1,7	8,1±11,4 (22)	1.173,63	203,74	-	-	-
Medicamentos Subcutâneos	27,2	50,0±31,1 (56)	24,66	0,00	168,50	-	-
Medicamentos Intramusculares	0,4	2,1±1,9 (19)	0,84	-	1,09	-	-
Medicamentos Intra-articulares	0,07	2,3±1,5 (7)	-	0,00	0,00	-	-
Consultas Médicas	6,8	6,8±3,6 (103)	48,86	223,98	591,9	281,40	-
Consultas com Reumatologista	3,2	3,2±1,5 (103)	31,84	157,72	572,82	277,57	-
Urgências Médicas	0,7	1,8±1,1 (40)	20,78	54,07	122,00	-	-
Atividades Físicas	0,3	1,1±0,4 (31)	208,8	300,00	931,66	-	-
Terapias Físicas	0,3	1,4±0,7 (20)	30,45	438,74	933,33	-	-

Continuação

Componentes	Média (N=103)	Média (N)	SUS (R\$)	Plano de Saúde (R\$)	Particular (R\$)	Plano de Saúde + Particular (R\$)	Ações Judiciais (R\$)
Exames	35,4	35,4±12,0 (103)	163,90	518,90	380,20	355,44	-
Exames Laboratoriais	29,7	29,7±11,0 (103)	116,05	214,09	259,21	192,50	-
Exames de Imagem	4,4	5,0±3,6 (90)	51,91	223,09	233,21	290,25	-
Exames Oftalmológicos	0,2	3,1±1,9 (7)	132,68	71,2	-	510,00	-
Outros Tipos de Exames	1,0	2,5±1,4 (44)	36,94	208,93	-	292,50	-
Hospitalizações	0,1	1,2±0,4 (12)	1.579,28	8.639,17	1.676,79		-
Hospitalizações Cirúrgicas	0,03	1,5±0,7 (2)	-	11.130,29	-	-	-
Hospitalizações Não-Cirúrgicas	0,1	1,1±0,3 (9)	1.174,06	6.978,42	1.676,79	-	-

Legenda: *Os campos em cinza destacam a fonte pagadora que apresentou o maior custo.

Fonte: Elaborado por Bagatini, a partir da pesquisa (2010).

Tabela 17 - Custo direto médico por paciente em tratamento para AR, cadastrado no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010), distribuído conforme seus componentes e fonte pagadora.

Componentes	Custo SUS (R\$)	Custo Plano de Saúde (R\$)	Custo Particular (R\$)	Custo Plano de Saúde + Particular (R\$)	Custo Ações Judiciais (R\$)
Medicamentos	15.499,41	4.074,42	2.555,55	-	20.373,61
Administrações de Medicamentos Parenterais	456,42	185,22	31,48	-	-
Consultas Médicas	48,86	223,98	591,90	281,40	-
Urgências Médicas	20,78	54,07	122,00	-	-
Atividades Físicas	208,80	300,00	931,66	-	-
Terapias Físicas	30,45	438,74	933,33	-	-
Exames	163,90	518,90	380,20	355,44	-
Hospitalizações	1.174,06	8.639,17	1.676,79	-	-
Total	17.602,78	14.434,50	7.222,91	636,84	20.373,61

Fonte: Elaborada por Bagatini, a partir da pesquisa (2010).

Tabela 18 - Custo total por paciente em tratamento para AR, cadastrado no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, durante o período de 13 meses (2008-2010), distribuído conforme categorias de custos e fonte pagadora.

Categorias de Custos	Custo Total (R\$)	Custo SUS (R\$)	Custo Plano de Saúde (R\$)	Custo Particular (R\$)	Custo Plano de Saúde+ Particular (R\$)	Custo Ações Judiciais (R\$)
Custos Diretos Médicos (%)	21.362,73 (86,5%)	17.602,68 (84,1%)	14.434,50 (81,3%)	7.222,91 (68,5%)	636,84 (16,1%)	20.373,61 (85,9%)
Custos Indiretos (%)	3.317,80 (13,5%)	3.317,80 (15,9%)	3.317,80 (18,7%)	3.317,80 (31,5%)	3.317,80 (83,9%)	3.317,80 (14,1%)
Total	24.680,53	20.920,48	17.752,30	10.540,71	3.954,64	23.691,41

Fonte: Elaborada por Bagatini, a partir da pesquisa (2010).

6 DISCUSSÃO

6.1 Considerações sobre o Estudo

No Brasil, as avaliações econômicas em saúde ainda são incipientes, seja do ponto de vista da utilização como instrumento para a tomada de decisão, como em relação à condução de estudos. Nos últimos anos, algumas iniciativas das agências governamentais de regulação, como a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e a Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), bem como o próprio Ministério da Saúde, por meio de sua política de incentivo e de alocação de recursos, apresentaram ações indutoras para o desenvolvimento de estudos nesta área (SANCHO; VARGENS, 2009; BRASIL, 2009e).

Em relação à artrite reumatóide, sua elevada prevalência, faixa etária acometida, possibilidade de desenvolver comprometimento sistêmico e incapacidade funcional, presença de comorbidades e inexistência de cura são importantes características que contribuem para o alto custo do seu gerenciamento e monitoramento. Estas características exigem, por parte dos provedores de saúde, a alocação de recursos substanciais para o adequado atendimento das necessidades dos pacientes. Neste sentido, as avaliações econômicas abordando a artrite reumatóide podem contribuir para a otimização na alocação destes recursos e obtenção de uma maior resolutividade das ações em saúde neste campo.

Foram encontrados na literatura três trabalhos relevantes envolvendo os custos associados à artrite reumatóide no Brasil, todos publicados em 2008. O primeiro trata-se de um estudo transversal, realizado por Chermont e colaboradores, em 2004, sobre a utilização de recursos e o custo da artrite reumatóide em 100 pacientes. Os autores consideraram os custos diretos médicos e não médicos e os custos indiretos sob a perspectiva da sociedade (CHERMONT *et al.*, 2008). Entretanto, os agentes biológicos, os maiores responsáveis pelos custos diretos médicos e, possivelmente, pelos custos totais referentes à doença, não foram incluídos na estimativa dos custos. Porém, é necessário destacar que o único representante desta classe, disponibilizado pelo SUS, até 2006, era o infliximabe, sendo que este foi padronizado em 2002.

Azevedo, Ciconelli e Ferraz, em 2005, conduziram um estudo transversal, envolvendo 192 pacientes, que estimou os custos indiretos

associados à artrite reumatóide, utilizando o método do capital humano, sob a perspectiva da sociedade (AZEVEDO; CICONELLI; FERRAZ, 2008).

Monteiro e Zanini desenvolveram, em 2006, um estudo referente à análise de custo do tratamento medicamentoso da artrite reumatóide, sob a perspectiva do pagador. Neste estudo, os autores construíram um modelo hipotético, baseado em protocolos clínicos, recomendados pela Sociedade Brasileira de Reumatologia, e em estudos internacionais. Foram considerados os custos diretos médicos com medicamentos, materiais médico-hospitalares para a sua administração e exames laboratoriais (MONTEIRO; ZANINI, 2008).

No presente estudo, considerou-se os custos diretos médicos e indiretos sob a perspectiva da sociedade. Os custos diretos médicos foram estimados por meio de dados primários e os custos indiretos, a partir de dados provenientes do Instituto Nacional de Seguro Social (INSS), referentes aos benefícios concedidos (B31 e B32) pela Gerência Executiva de Florianópolis/SC a pacientes com diagnóstico principal de artrite reumatóide. Os custos diretos não médicos não foram incluídos no estudo, pois não foram coletados dados suficientes para a sua correta estimativa. Já os custos intangíveis não foram considerados em decorrência da dificuldade de sua mensuração e valoração.

Apesar de mais trabalhoso e do tempo exigido para a coleta de dados, optou-se em realizar um estudo observacional prospectivo, que apresenta como vantagens: a minimização dos vieses, principalmente o de memória, permite uma coleta de dados individualizados, frente à heterogeneidade da artrite, e possibilita acompanhar a evolução da doença e da terapêutica.

Ainda não há uma padronização mundial para a elaboração de avaliações econômicas em saúde, em que os resultados obtidos em determinadas pesquisas possam ser generalizados para estudos realizados em diferentes países. Sendo assim, a dificuldade de generalização dos resultados, associada à escassez de dados primários nacionais, fazem deste trabalho uma fonte de dados para posterior realização de avaliações econômicas sob as diferentes perspectivas.

Em decorrência do tipo de estudo adotado, foi possível utilizar a técnica *micro-costing* para mensurar os recursos consumidos referentes aos custos diretos médicos, permitindo um elevado grau de detalhamento.

Diante da dificuldade de se calcular o custo de oportunidade, foram utilizados preços de mercado, sistemas de dados oficiais de valores e remunerações, como *proxies* para a valoração dos custos unitários, condicionando a estimativa dos custos às particularidades e falhas do mercado brasileiro. Desta maneira, em algumas situações, estes podem não refletir exatamente o custo econômico.

6.2 Perfil da Amostra

Na amostra em estudo, em virtude do critério de inclusão apresentado, cadastro no CEAF para receber os agentes biológicos e leflunomida, participaram pacientes que apresentavam artrite reumatóide severa, com presença de deformidades importantes, comorbidades, comprometimento sistêmico, reatores de fase aguda elevados e emocionalmente debilitados. Estas características condicionam os elevados custos, pois a intensidade da utilização de recursos está fortemente relacionada às condições clínicas dos pacientes.

De acordo com a literatura, as mulheres são mais afetadas pela artrite reumatóide, em uma proporção de aproximadamente 3:1 em relação aos homens (JAWAHEER *et al.*, 2006; SOKKA *et al.*, 2009; OMS, 2010a), sendo que alguns estudos ressaltam pior prognóstico relacionado ao sexo feminino (SOKKA *et al.*, 2009; PUOLAKKA *et al.*, 2006), embora tais dados sejam considerados controversos por alguns autores (VAN VOLLENHOVEN, 2009). Estudos na população brasileira têm demonstrado proporções mulher/homem mais elevadas em relação à literatura internacional (7,3:1 a 9:1) (SILVA *et al.*, 2006; LOUZADA-JUNIOR *et al.*, 2007; MOTA *et al.*, 2009), o que provavelmente se deve à grande heterogeneidade da população estudada e ao fato de que, tradicionalmente, as mulheres procuram mais os serviços de saúde do que os homens (TRAVASSOS *et al.*, 2001; CAPILHEIRA; SANTOS, 2006; BARATA, 2007). Tais achados corroboram com a proporção observada neste estudo (9,2:1).

Ao contrário do que foi observado em outros estudos (CHERMONT *et al.*, 2008; AZEVEDO; CICONELLI; FERRAZ, 2008), a maior parte desta amostra possui um bom grau de escolaridade, o que pode favorecer o acesso a informações e à aquisição de produtos e serviços, além de contribuir para a melhor adesão ao tratamento.

A análise dos dados da PNAD de 2008 indica que mais de 45,8 milhões de indivíduos estão vinculados a planos de assistência médica no país, representando 24,1% da população. Destes, a maioria (77,4%) está vinculada a planos privados de saúde e a minoria (22,6%) tem planos mantidos pelo setor público (NOVAIS; MARTINS, 2010).

A ocorrência de doenças crônicas no grupo de beneficiários de plano de saúde ou SUS indica que quase sempre há maior taxa de incidência entre os beneficiários de planos, sendo exceção a tuberculose e insuficiência renal. Há três prováveis fatores para isto: i) acesso ao diagnóstico, consultas e tratamento, o que facilita a detecção precoce da doença entre os usuários de planos; ii) seleção adversa; e iii) diferença na faixa etária das duas populações (NOVAIS; MARTINS, 2010).

O acesso pode ser um mecanismo determinante na identificação de doenças, pois a população beneficiária de planos de saúde faz maior número de consultas, procura mais serviços de saúde por motivos de prevenção e tem maior nível de acessibilidade. O problema da seleção adversa é inerente ao mercado de planos de saúde, pois os consumidores têm mais conhecimento sobre seu estado de saúde do que as operadoras. Dessa forma, quanto mais “saudável” o indivíduo acredita ser, menos disposto a gastar com plano de saúde ele estará, o contrário também é verdadeiro. Por isso, os planos tendem a concentrar beneficiários com risco maior do que a média da população (GODOY; BALBINOTTO NETO; BARROS, 2009).

Além disso, a população beneficiária de planos de saúde é consideravelmente mais idosa do que a população do SUS. Este fator é determinante para a presença mais acentuada de doentes crônicos entre a população dos planos (NOVAIS; MARTINS, 2010). Vale lembrar que as doenças crônicas têm maior prevalência entre indivíduos de idade mais avançada.

Estes fatores podem justificar o elevado percentual de pacientes (74,8%) que possuíam plano de saúde, encontrado nesta amostra. Conforme Novais e Martins (2010), a participação da artrite, em 2008, entre beneficiários de plano de saúde foi de 6,0%, já entre usuários do SUS foi de 5,6%.

Em virtude da incapacidade laboral provocada pela artrite, estima-se que apenas 40% dos pacientes são capazes de trabalhar depois de 15 anos do diagnóstico (KVIEN, 2004; CARVALHO JUNIOR *et al.*,

2009). Na amostra estudada, verificou-se que 80,6% dos pacientes não estão inseridos no mercado de trabalho, e, teoricamente, 35,9% foram afastados precocemente de suas atividades laborais em decorrência da doença.

6.3 Esquemas Terapêuticos Utilizados

Estudos demonstram que combinações entre os MMCDs são mais efetivas do que a monoterapia (MOTTONEN *et al.*, 1999; PINCUS; O'DELL; KREMER, 1999; GABRIEL; TUGWELL; DRUMMOND, 2002; LEE *et al.*, 2009), assim como os agentes biológicos são mais efetivos quando combinados aos MMCDs (WEINBLATT *et al.*, 2003; ST CLAIR *et al.*, 2004; BREEDVELD *et al.*, 2006; VAN VOLLENHOVEN *et al.*, 2009), o que pode explicar o elevado percentual de terapias combinadas encontrado neste estudo.

As características amostrais e o perfil dos esquemas terapêuticos verificados em outros estudos nacionais, envolvendo pacientes com diagnóstico de artrite (LOUZADA-JUNIOR *et al.*, 2007; CHERMONT *et al.*, 2008), sugerem uma abordagem inicial da doença diferindo do perfil encontrado no presente estudo, o que dificulta a realização de comparações.

A diminuição da associação de MMCDs e o aumento na utilização de agentes biológicos isolados, verificados ao longo do estudo, possivelmente, estão relacionados à alteração da terapia principal (MMCD por biológico), em decorrência de inefetividade terapêutica ou do aparecimento de efeitos adversos, e ao abandono da terapia com MMCDs em virtude de intolerância e/ou da crença, por parte dos pacientes, de que apenas o medicamento “*mais novo, mais caro e mais potente*” é necessário para o controle da doença.

O número médio de medicamentos utilizados, concomitantemente, por paciente, neste estudo, foi $8,6 \pm 3,3$. Não foram encontrados outros estudos analisando polifarmácia em pacientes com artrite reumatóide. A comparação, com estudos envolvendo pacientes institucionalizados e/ou idosos, revelou que a média de medicamentos utilizados por pacientes portadores de artrite é superior à utilizada por tais indivíduos (FLORES; MENGUE, 2005; LOYOLA FILHO; UCHOA; COSTA LIMA, 2006; RIBEIRO *et al.*, 2008), sendo que os idosos são considerados um dos grupos que mais consomem

medicamentos (TEIXEIRA; LEFÈVRE, 2001; KENNERFALK *et al.*, 2002; WILLIAMS, 2002). Este achado demonstra o quanto estes pacientes são polimedicados e estão sujeitos a interações medicamentosas, efeitos adversos, toxicidade cumulativa, entre outros efeitos.

Em relação às potenciais interações medicamentosas, neste grupo de pacientes, estas foram analisadas, com base na literatura, e o resultado foi submetido à publicação (Apêndice A).

O elevado número de medicamentos utilizados pode ser explicado porque os pacientes com artrite, além de serem submetidos a protocolos de tratamento com múltiplos medicamentos e por tempo prolongado, necessitam da prescrição simultânea de outros medicamentos devido às comorbidades associadas e ao avanço da idade. Em paralelo a isso, há também a utilização de medicamentos para tratamentos sintomáticos e/ou a automedicação, que podem incrementar ainda mais a quantidade de medicamentos utilizados.

É importante destacar que o quarto grupo terapêutico mais utilizado pelos pacientes foi o dos antibacterianos para uso sistêmico (J01), demonstrando a susceptibilidade que estes pacientes possuem em desenvolver infecções devido à supressão da resposta imune causada pelos medicamentos utilizados na terapêutica da artrite.

As infecções sistêmicas estão entre as principais causas de mortalidade na artrite reumatóide (MIKULS, 2003; DECHANT; MATTESON, 2004; BOERS *et al.*, 2004; PEREIRA, 2007; GABRIEL, 2008) e representam a maior preocupação em relação à segurança da utilização de agentes biológicos (VAN DE PUTTE *et al.*, 2003; KEYSTONE *et al.*, 2004; BRASIL, 2006a; LACY *et al.*, 2008).

6.4 Custos Diretos Médicos

A aquisição de medicamentos foi responsável por 91,3% dos custos diretos médicos. Os Imunossupressores (L04) foram os maiores responsáveis por este custo, não apenas por representar o grupo mais frequente, mas pelo fato de que os medicamentos pertencentes a este grupo apresentam os maiores valores unitários.

O elevado valor unitário dos agentes biológicos e leflunomida, tem aumentado consideravelmente os custos da terapêutica medicamentosa da artrite e tornado inviável a sua aquisição de forma particular. Os pacientes que necessitam deste tipo de terapia precisam

atender aos critérios preconizados pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas/MS, ou recorrer a outras formas de aquisição, tais como as visualizadas neste estudo. Sendo assim, o SUS, em virtude da disponibilização destes medicamentos, foi o maior responsável pelos custos com a aquisição de medicamentos verificados neste estudo.

No estudo realizado por Chermont e colaboradores (2008), o custo total com medicamentos relacionados apenas à artrite reumatóide foi de R\$ 49.956,08, um valor aproximadamente 37 vezes inferior ao estimado no presente estudo. Algumas razões podem justificar esta diferença, entre elas: 1) não foram incluídos os agentes biológicos e apenas um paciente fez uso de leflunomida. Neste estudo, somente o custo com tais medicamentos foi R\$ 1.732.690,46; 2) os medicamentos considerados para a estimativa dos custos foram apenas metotrexato de sódio, difosfato de cloroquina, azatioprina, sulfassalazina, leflunomida, prednisona, anti-inflamatórios não esteróides e ácido fólico; 3) o estudo foi realizado em 2004, podendo ter ocorrido reajuste nos preços de mercado utilizados.

No mesmo estudo, o custo do tratamento de doenças associadas foi estimado em R\$ 25.588,64; entretanto, os medicamentos considerados foram apenas: amitriptilina, cloridrato de ciclobenzaprina, carbonato de cálcio, hidroclorotiazida e captopril.

Em relação às administrações parenterais, o maior número de administrações realizadas foram as subcutâneas e isto se deve às diferenças posológicas entre os medicamentos utilizados. Segue como exemplo etanercepte, adalimumabe e metotrexato de sódio, que são administrados subcutaneamente, uma a duas vezes por semana, quinzenalmente e semanalmente, respectivamente. Em contrapartida, infliximabe necessita administração por via intravenosa a cada 8 semanas.

Os medicamentos administrados por via intramuscular ou intra-articular são utilizados, ocasionalmente, em tratamentos sintomáticos.

As administrações intravenosas foram as principais responsáveis pelos custos com administrações, pois são procedimentos mais complexos que requerem local, recursos humanos, material e monitoramento específicos para sua realização. Em virtude do potencial alergênico dos agentes biológicos administrados por esta via, os profissionais em saúde precisam ser previamente capacitados para reconhecerem os sinais e sintomas de uma reação alérgica durante a

infusão e de como devem proceder caso isto ocorra. Sendo assim, o valor unitário da administração intravenosa é muito mais elevado quando comparado ao de outras vias.

Em virtude da facilidade de realizar o procedimento, as administrações subcutâneas foram responsáveis por 100,0% das administrações gratuitas, sendo, na maioria das vezes, administradas pelo próprio paciente, familiar ou amigo. No entanto, os pacientes estão mais sujeitos a erros de administração e não são assistidos por um profissional especializado durante a realização do procedimento.

Entre os 8 diferentes medicamentos administrados por via intravenosa, ao cloridrato de cefepima não foi atribuído valor monetário, pois as administrações foram realizadas, diariamente, em internação domiciliar por meio do plano de saúde. Este informou não dispor do valor unitário da administração discriminado; sendo assim, o custo total com administrações de medicamentos parenterais pode estar subestimado. Em contrapartida, o custo total está superestimado, pois entre as 80 administrações intravenosas realizadas por meio do SUS, referentes aos medicamentos abatacepte e infliximabe, 76 destas foram realizadas em um único hospital, não credenciado para realizar este procedimento, portanto, não houve o ressarcimento pelo SUS. A instituição deixou de receber cerca de R\$ 14.493,20 de ressarcimento pelo SUS.

Considerando as administrações que não foram ressarcidas, ao SUS foi atribuído o maior custo com administrações de medicamentos parenterais, pois, além do maior número de administrações intravenosas realizadas, o valor do procedimento é aproximadamente três vezes superior ao do plano de saúde.

Conforme dados da PNAD de 2003, a procura por serviços de saúde é majoritariamente dirigida às consultas médicas (88,4%), principalmente ambulatoriais, motivadas por doença ou atividades de prevenção, sendo que o primeiro motivo é o mais indicado pelos usuários do SUS, o que está de acordo com as características socioeconômicas mais desfavoráveis desta parcela da população. Em contrapartida, o segundo é mais frequente entre os não usuários do SUS (RIBEIRO *et al.*, 2006).

O maior número de consultas foi realizado por meio do plano de saúde, correspondendo a 48,6% do total; porém, é importante considerar que os beneficiários de planos de saúde podem estar

realizando mais consultas do que o necessário (risco moral¹⁷), pois os serviços de saúde lhe parecem gratuitos; em contrapartida, os usuários do SUS dependem da oferta de serviços públicos, que pode sofrer restrições pela escassez de recursos ou dificuldades de gerenciamento.

A média de consultas médicas realizadas pelo SUS ($4,9 \pm 2,3$ /ano) e pelo plano de saúde ($6,0 \pm 4,2$ /ano), durante 13 meses de acompanhamento, foi superior à verificada por Novais e Martins (2010), os quais analisaram os dados da PNAD de 2008. Segundo eles, os usuários do SUS tiveram, em média, 2,5 consultas/ano, já os beneficiários de planos fizeram 50,0% mais consultas médicas (3,7 consultas/ano). O maior número de consultas médicas verificado neste estudo pode ser atribuído à necessidade de acompanhamento periódico na atenção especializada com o médico reumatologista, associada à demanda por outras especialidades, em virtude das comorbidades e efeitos adversos decorrentes da terapêutica medicamentosa. Além disso, se deve considerar que os dados comparados são provenientes de uma pesquisa nacional, a qual incluiu também pessoas saudáveis e com doenças de baixa complexidade.

No estudo realizado por Chermont e colaboradores (2008), o número médio de consultas realizadas por intermédio do SUS também foi superior (4 consultas/ano) ao encontrado na população em geral, sugerindo que pacientes portadores de artrite realizam mais consultas em relação à população em geral.

Entre os 103 pacientes acompanhados, 24 (23,3%) realizaram tanto consultas particulares quanto por meio do plano de saúde, demonstrando que a posse do plano de saúde não foi suficiente para garantir o acesso às consultas médicas. Já 11 (10,7%) pacientes, independente da posse do plano de saúde, também realizaram consultas por meio do SUS, o que pode sugerir a posse de planos coletivos, nos quais os empregadores descontam os procedimentos na folha de pagamento; portanto, quanto mais procedimentos realizados, menor o salário no final do mês e/ou o fato de alguns especialistas atenderem somente por intermédio do SUS ou particular.

Verifica-se uma grande variabilidade de valores entre as diferentes especialidades médicas consultadas de forma particular,

¹⁷ Os trabalhos de Godoy, Balbinotto Neto e Barros (2009), Nishijima, Postali e Fava (2007) confirmam a hipótese de haver uso desnecessário de recursos médicos por parte dos beneficiários de planos.

enquanto que, para o SUS e para o plano de saúde, não há diferenças entre especialidades. O valor unitário da consulta por intermédio do SUS, encontrado neste estudo, foi três vezes inferior ao do plano de saúde e no mínimo 8 vezes inferior ao particular. Sendo assim, em virtude das diferenças entre os valores unitários das consultas conforme a fonte pagadora, o número de consultas realizadas por paciente não está diretamente relacionado ao custo por paciente.

É importante destacar que as consultas médicas realizadas na atenção básica foram valoradas como consultas efetuadas na atenção especializada (R\$ 10,00), possivelmente superestimando-as, uma vez que o financiamento do PAB *per capita* (entre R\$10,00 e R\$18,00 ao ano) inclui diversas ações conjuntamente com as consultas médicas.

No estudo realizado por Chermont e colaboradores (2008), foram efetuadas 409 consultas por meio do SUS, ao contrário de 215 observadas neste estudo, e o custo estimado com consultas médicas foi de R\$ 1.042,95. Entretanto, o valor unitário da consulta, proveniente da Tabela SUS de jun/2002, e utilizado para estimativa dos custos foi de R\$ 2,55, justificando o baixo custo encontrado.

Atualmente, o valor unitário da consulta em atenção especializada pelo SUS é R\$ 10,00, refletindo melhora ao longo dos anos. No entanto, o subfinanciamento do SUS ainda pode ser evidenciado tanto pelo gasto do seu PIB em saúde (3,5%), quanto por indicadores simples, mas inquestionáveis, como o preço da consulta médica (IBGE, 2009).

A realização de consultas em atenção especializada, bem como de outros procedimentos, realizados por intermédio do SUS, se mantêm devido aos recursos subsidiados pela União, Estado e Município, pelo incentivo financeiro do Ministério da Educação e das agências de financiamento à pesquisa, às instituições escola, pelos recursos das próprias instituições e pela colaboração de alunos e voluntários, pois os valores repassados pelo SUS não cobrem os custos com a realização destes procedimentos.

As consultas particulares foram as principais responsáveis pelos custos com consultas médicas verificados neste estudo, sendo que 85,8% deste custo foram referentes a consultas com médicos reumatologistas. Além disso, entre os 103 pacientes acompanhados, 37 realizaram consultas com este especialista de forma, exclusivamente, particular. Este cenário pode refletir a dificuldade de acesso à atenção

especializada no SUS, o pequeno número de médicos reumatologistas que atendem por intermédio do plano de saúde e/ou a situação econômica favorável de alguns pacientes.

A média de consultas realizadas com reumatologista por meio do SUS foi maior do que a de consultas particulares, o que sugere que em virtude do valor da consulta particular, os pacientes que consultaram por meio do SUS tiveram mais consultas, durante o ano, do que os que consultaram de forma particular.

Verificou-se que, em média, os pacientes foram avaliados pelo médico reumatologista a cada 4 meses, distanciando-se pouco do preconizado por Bértolo e colaboradores (2009), a cada 3 meses, para a avaliação da atividade da doença e da terapêutica.

Quanto às urgências médicas, o maior número de pacientes procurou-as por intermédio do plano de saúde, porém com menor frequência do que os pacientes que as procuraram por meio do SUS. Este comportamento pode sugerir, assim como nas consultas médicas, a situação de risco moral por parte dos beneficiários de planos de saúde e o pior estado de saúde dos usuários do sistema público. Por outro lado, pode apontar, ainda, que parte da população usuária do SUS busca assistência por meio de consultas de pronto atendimento nos prontos-socorros dos hospitais, ao invés de buscar este tipo de atendimento na atenção básica de saúde.

As dores musculoesqueléticas representaram o principal motivo que levaram os pacientes a procurar por urgências médicas. Estas correspondem aos episódios agudos da doença em atividade. Entre as 10 urgências relacionadas à queda de própria altura, 4 resultaram em fraturas, isto porque os pacientes com diagnóstico de artrite reumatóide apresentam risco aumentado de fraturas em decorrência da osteoporose que pode acometer 30,0% a 50,0% dos pacientes, mesmo que estes não tenham utilizado corticosteróides (HUUSKO *et al.*, 2001; PEREIRA; PEREIRA, 2004; DECHANT; MATTESON, 2004; LACATIVA; FARIAS, 2010).

As terapias físicas proporcionam aumento e manutenção da mobilidade articular e contribuem para a autonomia do paciente na realização de suas atividades de vida diária (MALCUS-JOHNSON, 2005; GOSSEC *et al.*, 2006; SMOLEN; ALETAHA, 2008; BÉRTOLO *et al.*, 2009); entretanto, apenas 20 pacientes as realizaram, sendo que 10 frequentaram-nas continuamente por no mínimo 3 meses; os outros

pacientes foram levados a realizá-las em virtude de problemas musculoesqueléticos agudos e traumas.

A maioria dos pacientes (85,0%) realizou terapias físicas por intermédio do plano de saúde ou particular, o que pode indicar que a oferta deste tipo de terapia pelo SUS ainda é bastante conservadora, fato que acaba limitando sua utilização aos indivíduos economicamente privilegiados ou aos que possuem plano de saúde.

Além da terapêutica física e farmacológica, evidências científicas têm demonstrado, ao longo dos anos, os benefícios da atividade física no tratamento da artrite reumatóide em ambiente clínico, bem como em ambiente doméstico, com a mínima supervisão profissional (STENSTRÖM, 1994; DALTRY *et al.*, 1995; STENSTRÖM; MINOR, 2003; JONG; VLIET VLIELAND, 2005; GAUDIN *et al.*, 2008; METSIOS *et al.*, 2010). Um estudo recente, envolvendo 5.848 pacientes de 24 países, verificou que a prática regular de atividades físicas está estatisticamente correlacionada com a remissão da doença (SOKKA *et al.*, 2008). Todavia, ainda não existe consenso quanto ao melhor tipo de atividade, intensidade, frequência, duração e o impacto de diferentes protocolos de atividades na capacidade funcional dos pacientes (KÜLKAMP *et al.*, 2009).

Dados da PNAD de 2008 revelam que apenas 28,2% da população de 14 anos ou mais de idade praticam atividades físicas. Deste contingente, mais de 50,0% têm menos de 30 anos de idade e a maioria é homem (59,6%). Verifica-se, também, que a prática de atividade física está diretamente correlacionada com o rendimento da população. Em torno de 20,2% daqueles que ganham menos de 1 salário mínimo praticam atividade física, enquanto entre os que ganham acima de 5 salários mínimos, este percentual ultrapassa 50,0% (IBGE, 2010b).

Apenas 31 pacientes informaram realizar atividades físicas regularmente. Muitos pacientes, quando questionados sobre a prática de atividades físicas, demonstravam-se surpresos e, enfaticamente, afirmavam a impossibilidade de realizá-las em virtude da doença ou de proibição médica. Este comportamento pode refletir a ideia classicamente difundida no meio médico quanto à importância do repouso no tratamento da doença (DUTHIE, 1955; BAKER, 1960; BLAIR, 1969), o que pode explicar a baixa porcentagem de pacientes que realizaram atividades físicas.

Entre os pacientes que praticaram atividades físicas, 19 realizaram atividades exclusivamente gratuitas, o que pode representar o perfil socioeconômico da amostra ou a oportunidade de realizá-las sem qualquer gasto.

Diante do perfil de atividades e terapias físicas, verifica-se que a terapêutica dos pacientes pertencentes a esta amostra é, basicamente, apoiada no tratamento farmacológico.

Foram realizados 3.642 exames complementares durante os 13 meses de acompanhamento. O elevado número de exames pode estar associado ao também elevado número de consultas realizadas por estes pacientes, pois o exame complementar tem como finalidade dar consistência às informações obtidas pela anamnese e exame físico durante a consulta médica.

Considerando o número de consultas médicas (696) e o número total de exames complementares solicitados (3.642) no período de acompanhamento, conclui-se que foram solicitados, em média, 5,2 exames complementares por consulta. Segundo dados da Rede Interagencial de Informações para a Saúde – RIPSa, em 2007, a média de exames complementares por consulta via SUS foi de 0,84; já neste estudo, verificou-se uma média de 6,7 exames por consulta. Algumas considerações são necessárias diante desta diferença. O acompanhamento em diferentes esferas (municipal, estadual e federal) e ambulatoriais, devido ao acompanhamento de patologias associadas, possibilita a solicitação desnecessária do mesmo exame em curto intervalo de tempo. O fato de que 40,8% dos pacientes são acompanhados nos ambulatoriais de um hospital universitário, onde o contexto acadêmico possibilita algumas justificativas, tais como: a participação dos pacientes em protocolos de pesquisa e a solicitação desnecessária de alguns exames devido à inexperiência e insegurança dos alunos, embora estas solicitações devessem passar pela supervisão do responsável. Além disso, pacientes portadores de artrite reumatóide necessitam de um monitoramento rigoroso em relação à atividade da doença, ao envolvimento sistêmico, às comorbidades e aos potenciais efeitos adversos relacionados à sua terapêutica medicamentosa.

Os exames laboratoriais, independente da fonte pagadora, foram os mais realizados. Isto porque estes são solicitados em média em intervalos trimestrais, são mais rápidos e fáceis de serem

realizados, mais baratos e mais acessíveis, além de fornecerem informações relevantes sobre o quadro do paciente. Os exames de imagem apresentam maior custo e, comumente, são solicitados semestralmente ou anualmente como monitoramento, ou em algumas situações específicas, tais como: traumas, investigação de alguma queixa ou anormalidade.

Às estimativas de custos, relacionadas aos exames complementares, não foram incluídas a determinação de anticorpos antiCCP e a intradermorreação com derivado protéico purificado (PPD), pois, em relação ao primeiro, o plano de saúde não disponibilizou o valor unitário referente e, na Tabela Unificada do SUS, este procedimento não foi localizado. O PPD pertence às ações de atenção básica que são financiadas pelo PAB.

Assim como as consultas médicas, a média de exames realizados por beneficiários do plano de saúde foi superior a dos usuários do SUS, o que mais uma vez pode estar associado à situação de risco moral, bem como refletir as dificuldades de acesso e as falhas de gerenciamento enfrentadas pela população usuária do sistema público.

Surpreende o fato de que os exames oftalmológicos foram realizados por apenas 7 pacientes, pois estes são usuários contínuos de corticosteróides, cujos principais efeitos adversos incluem glaucoma e catarata. Além disso, alguns pacientes desta amostra fizeram uso de antimaláricos, os quais podem desencadear toxicidade ocular.

Entretanto, a fundoscopia, um exame realizado para detectar e avaliar sintomas de doenças oculares, segundo a Tabela CBHPM 4ª edição, já está inclusa nas consultas de oftalmologia. As consultas com oftalmologistas, neste estudo, foram as terceiras mais frequentes, atrás apenas das realizadas com médicos reumatologistas e generalistas.

No estudo realizado por Chermont e colaboradores (2008), não foram considerados exames de imagem, outros tipos de exames e, entre os oftalmológicos, apenas a fundoscopia. O custo total de exames laboratoriais realizados por intermédio do SUS, foi estimado em R\$ 7.773,04, já no presente estudo foi R\$ 5.454,28. Apesar da maior variedade de exames laboratoriais realizados neste estudo, a diferença nas estimativas de custo está, principalmente, relacionada às diferenças no número de exames realizados.

Conforme dados da PNAD de 2003, entre os 176 milhões de residentes estimados para aquele ano, cerca de 12,3 milhões de

pessoas tiveram uma ou mais internações hospitalares nos 13 meses que antecederam a entrevista, correspondendo a um coeficiente de internação hospitalar de 7,0 por 100 habitantes. Considerando a última internação no ano, 67,6% foram financiadas pelo SUS e 24,3% tiveram participação integral ou parcial do plano de saúde no seu financiamento. Embora não tenha sido levantado o quantitativo de hospitalizações pagas diretamente (gasto), é possível assumir que estejam contemplados nos 8,1% restantes (CARVALHO, 2007).

Entre os 103 pacientes, apenas um paciente realizou duas cirurgias ortopédicas, durante o período de estudo. Número que talvez reflita a efetividade do tratamento conservador baseado no controle adequado da dor e da incapacidade física. Ou por outro lado, o período do estudo não permitiu análise mais adequada. Observa-se no estudo em questão, que o custo com este tipo de procedimento cirúrgico (R\$ 19.230,28) representou 37,9% do custo total com hospitalizações, deste modo, ênfase no tratamento conservador imediato é fundamental.

As hospitalizações, em decorrência de artroplastia de quadril e de angioplastia com implante de *stent*, chamaram atenção em virtude do elevado valor unitário dos materiais utilizados para realização de procedimentos durante o período de internação. Somente estes representaram, no mínimo, 66,8% do custo das hospitalizações nas quais foram realizados e elevaram o custo do plano de saúde em R\$ 28.000,00, já que foram financiados por esta fonte pagadora.

Outra hospitalização que merece destaque foi uma internação financiada pelo SUS, que aconteceu em virtude da necessidade do paciente de realizar exames de alta complexidade, mais uma vez comprovando a oferta comprometida de procedimentos de média e alta complexidade e as falhas no gerenciamento do sistema. Esta hospitalização, sem incluir o estresse e a ansiedade do paciente, a exposição ao risco de infecções hospitalares e a ocupação de um leito, que poderia estar sendo utilizado por outro paciente, custou R\$ 1.922,88, enquanto o exame necessário custaria R\$ 138,63. Frente à escassez de recursos tão mencionada na área da saúde, este foi um exemplo de ineficiência.

Segundo Carvalho (2007), a atenção médico-hospitalar sempre esteve em evidência, simultaneamente como vilã, uma vez que é tida por muitos como maior responsável pelos custos, e como vítima, na

medida em que os valores de remuneração de serviços ficam geralmente aquém dos custos reais estimados pelos próprios prestadores.

Em relação ao SUS, não há uma caracterização clara e parametrização da atenção de média complexidade, definida pelos gestores como "tudo o que não está incluído na atenção básica e na alta complexidade". Longos períodos de congelamento dos valores atribuídos a procedimentos de média e alta complexidade nas tabelas de referência nacional e reajustes insuficientes, quando existentes, têm levado a um subfinanciamento (CARVALHO, 2007).

Estudos que se propuseram a comparar os custos dos procedimentos hospitalares e os respectivos valores de remuneração da tabela SIH (Sistema de Informações Hospitalares) do DATASUS constataram discrepâncias entre valores de remuneração e custos estimados (PLANISA, 2002 *apud* CARVALHO, 2007; BITTENCOURT, 1999; ARAÚJO *et al.*, 2005).

Sendo assim, a estimativa dos custos com hospitalizações pode estar subestimado, pois os custos considerados para as internações, financiadas pelo SUS, foram sem subsídios. Além disso, duas hospitalizações não foram incluídas nas estimativas.

Apesar das limitações do uso de valores de remuneração do SIH para estimativas de custos hospitalares, sua utilização possibilita a padronização de fonte de dados das estimativas e a comparabilidade entre estudos de avaliação econômica nacionais. Quando da perspectiva do SUS, o próprio Ministério da Saúde orienta a utilização de sistemas de dados oficiais para os estudos (BRASIL, 2009e), com a justificativa de que, em sua perspectiva, as remunerações, tais como para as hospitalizações, são os custos.

6.5 Custos Indiretos

Os custos indiretos estão, potencialmente, relacionados ao perfil socioeconômico da população em estudo; sendo assim, o Ministério da Saúde (BRASIL, 2009e) recomenda a utilização da renda *per capita* do Brasil para minimizar possíveis vieses decorrentes das diferenças socioeconômicas entre subgrupos populacionais, não penalizando grupos não produtivos e nem regiões menos desenvolvidas. Entretanto, neste estudo, utilizou-se a mediana do valor da

remuneração inicial proveniente dos benefícios espécies B31 e B32, cujo valor está intimamente relacionado à renda do indivíduo.

A estimativa dos custos indiretos pode estar subestimada em decorrência de alguns motivos: consideraram-se apenas os pacientes portadores de artrite beneficiários do Regime Geral de Previdência Social; não foram incluídos os custos referentes ao absentéismo e/ou ao presenteísmo de pacientes e acompanhantes que estavam ativamente inseridos no mercado de trabalho; perdas de produtividade relacionadas à artrite em atividades não remuneradas, tais como administradoras do lar, estudantes e voluntários também não foram incluídos no estudo; e os dados utilizados para a estimativa dos custos compreenderam informações de pacientes residentes em municípios cuja economia é, predominantemente, agropecuária, o que pode estar relacionado a uma menor renda.

As características socioeconômicas do Brasil são completamente diferentes de países desenvolvidos, onde os custos indiretos da artrite têm sido estimados, principalmente, em termos de produto interno bruto (PIB) e das irregularidades na distribuição de renda. Sendo assim, provavelmente, o impacto dos custos indiretos encontrados sobre a sociedade brasileira pode ser superior ao observado em outros países. A estimativa de custos indiretos associados à artrite por paciente, em 13 meses, no presente estudo, é 20,2% do produto interno bruto (PIB) *per capita*, estimado com base no valor *per capita* para o ano de 2009 (R\$ 16.414,00) (IBGE, 2010c).

Embora existam algumas diferenças metodológicas, tais como fonte de dados utilizada, os resultados encontrados neste estudo revelam que os custos referentes à perda de produtividade, utilizando o método do capital humano, foram inferiores aos observados no estudo realizado por Azevedo, Ciconelli e Ferraz (2008), o único estudo nacional abordando este tema. Em relação ao PIB *per capita*, a estimativa dos custos representou 56,0%.

6.6 Custos Totais

É importante destacar que neste estudo não foram incluídos alguns componentes dos custos diretos médicos, tais como adaptações, equipamentos e materiais auxiliares (bengalas, palmilhas, talas, etc.), os custos diretos não médicos e os custos intangíveis,

sugerindo que o custo relacionado à doença por paciente poderia ainda ser superior ao encontrado.

O custo direto médico total, referente a 103 pacientes, durante 13 meses de acompanhamento, foi de R\$ 2.200.361,47, correspondendo a R\$ 21.362,73 por paciente. Deste total, 91,4% foram referentes à aquisição de medicamentos, 2,3% às hospitalizações, 2,1% aos exames complementares e 2,0% às consultas médicas. O restante dos componentes, juntos, somou 2,2%.

Estudos envolvendo os custos associados à artrite reumatóide, realizados em diferentes países, demonstram variações entre a participação dos componentes nos custos diretos. Nos Estados Unidos e Colômbia (MICHAUD *et al.*, 2003; KAVANAUGH, 2006; MORA *et al.*, 2009), o maior responsável pelos custos diretos médicos relacionados à artrite foi a terapêutica medicamentosa; em contrapartida, na Alemanha, as consultas com profissionais da saúde foram os principais representantes destes (VERSTAPPEN *et al.*, 2004). Na União Europeia e no Reino Unido, as hospitalizações foram consideradas os principais contribuintes (COOPER, 2000; RAT; BOISSIER, 2004).

Apesar do baixo gasto público em saúde (OPAS, 2008; UGÁ, 2008) e do “subfinanciamento crônico”, como afirma o atual Ministro da Saúde, o SUS foi responsável por 70,4% do custo direto médico total, neste estudo. Contudo, este foi, apenas, o principal responsável pelos custos com a aquisição e administração de medicamentos.

Quando se considera o custo por paciente, verifica-se que o maior custo direto médico está associado às ações judiciais impetradas contra o Estado, sendo que estas foram referentes apenas à aquisição de medicamentos, demonstrando o elevado custo destes medicamentos e o pequeno número de pacientes beneficiados por esta modalidade de atendimento.

Deve-se ressaltar que todos os pacientes incluídos nesta amostra, em algum momento, fizeram uso do SUS para a aquisição de medicamentos e/ou para a realização de procedimentos, justificando a diluição dos custos, quando se considera o custo por paciente.

O custo total estimado da artrite reumatóide para a sociedade, em 13 meses, foi de R\$ 24.680,53 por paciente, superando o PIB *per capita* (R\$ 16.414,00) do ano de 2009.

Alguns estudos americanos e europeus sugerem que os custos indiretos podem ser substancialmente superiores aos custos diretos

(COOPER, 2000; KVIEN, 2004; RAT; BOISSIER, 2004; BLOM; VAN RIEL, 2007). No presente estudo, os custos diretos médicos representaram 86,5%. Isto pode estar associado às características da amostra, cujos esquemas terapêuticos utilizados são considerados mais agressivos, efetivos e onerosos, o que aumentou a proporção dos custos diretos médicos.

A magnitude dos custos totais referentes à artrite reumatóide é, frequentemente, comparada entre diferentes estudos; entretanto, podem ocorrer algumas variações que podem dificultar e até comprometer a generalização dos resultados, tais como os componentes e a perspectiva adotada, os sistemas de saúde e as condições socioeconômicas dos diferentes países, tempo de estudo, bem como as características da amostra, que incluem severidade da doença e grau de incapacidade funcional (COOPER, 2000; RAT; BOISSIER, 2004; WELSING *et al.*, 2005; BLOM; VAN RIEL, 2007).

7 CONCLUSÕES

A análise dos dados do presente estudo permitiu as seguintes conclusões:

I. Os pacientes incluídos no estudo eram, em sua maioria, do sexo feminino (89,7%), com idade superior a 50 anos (70,9%), casados (69,9%), aposentados (43,7%), escolaridade igual ou superior a 11 anos (52,4%), com 10 anos ou mais de artrite reumatóide (55,3%), e beneficiários de plano de saúde (74,8%).

II. As principais fontes pagadoras encontradas neste estudo foram: SUS, plano de saúde, particular, plano de saúde + particular e ações judiciais impetradas contra o Estado.

III. Durante os 13 meses de acompanhamento, foram utilizados 1.758 medicamentos, correspondendo a uma média de $15,3 \pm 6,5$ medicamentos/paciente. Embora o maior número de medicamentos (53,5%) tenha sido adquirido de forma particular, o SUS foi responsável por 79,3% do custo total com a aquisição de medicamentos.

IV. O grupo terapêutico mais frequente (215 pacientes) e com maior custo de aquisição (R\$ 1.749.052,79) foi o L04 – Imunossuppressores, que inclui os agentes biológicos e leflunomida.

V. O medicamento adalimumabe foi o que apresentou o maior custo de aquisição, representando 38,5% do custo total com medicamentos.

VI. Entre os 103 pacientes acompanhados, 73 utilizaram medicamentos parenterais. As administrações parenterais foram, predominantemente, subcutâneas (92,6%) e gratuitas (46,7%). O custo total com administrações é, principalmente, referente à administração de medicamentos intravenosos (92,5%).

VII. O SUS foi o responsável por 85,4% do custo total com administrações de medicamentos parenterais, e infliximabe foi o medicamento com maior custo de administração (R\$ 12.207,59).

VIII. O maior número de consultas médicas foi realizado por intermédio do plano de saúde (48,6%); porém, 59,4% do custo total

com este procedimento foram atribuídos às consultas médicas particulares.

IX. Os pacientes acompanhados realizaram, em média, $3,2 \pm 1,5$ consultas médicas com o reumatologista. O custo médio da consulta médica particular com este especialista foi de R\$ 245,49, já por intermédio do plano de saúde + particular foi de R\$ 107,94.

X. As urgências médicas foram procuradas por 40 pacientes, em decorrência de 13 motivos diferentes, sendo que o principal motivo foram dores musculoesqueléticas. A média de urgências procuradas por meio do SUS foi de $1,9 \pm 1,5$, enquanto que, por intermédio do plano de saúde, foi de $1,4 \pm 0,8$.

XI. O plano de saúde foi o principal contribuinte com o custo total das urgências médicas, correspondendo a 63,7% do total.

XII. As terapias físicas foram realizadas por 20 pacientes; destes, apenas um realizou-as por meio do SUS. A fisioterapia foi a terapia mais frequente e o maior custo foi referente às terapias físicas particulares (54,4%).

XIII. Entre os 31 pacientes que praticaram atividades físicas, 19 realizaram atividades, exclusivamente, gratuitas. O custo foi, predominantemente, atribuído às atividades físicas particulares (95,6%).

XIV. Os exames complementares foram realizados, em sua maioria (56,0%), por intermédio do plano de saúde, o qual foi responsável por 68,8% do custo total com exames. No entanto, o maior custo médio por exame foi referente aos exames particulares (R\$ 77,59).

XV. Os exames laboratoriais foram os principais responsáveis pelos custos com exames, entretanto foram realizados em maior número.

XVI. Foram registradas 10 hospitalizações não cirúrgicas e 3 cirúrgicas. Estas últimas foram financiadas por meio do plano de saúde e representaram 43,9% do custo total com hospitalizações. Sendo assim, o plano de saúde foi a principal fonte pagadora, responsável por 85,1% do custo total.

XVII. O SUS foi o responsável pelo maior custo direto médico com a aquisição de medicamentos (79,3%) e administrações de medicamentos parenterais (85,4%), plano de saúde com urgências médicas (63,7%), exames complementares (68,8%) e hospitalizações (85,1%) e o particular com consultas médicas (59,4%) e atividades (95,6%) e terapias físicas (54,4%).

XVIII. No período de 13 meses, os pacientes portadores de artrite reumatóide permanecem, aproximadamente, 5 meses afastados do mercado de trabalho em virtude da doença.

XIX. A estimativa de custos indiretos, associados à artrite por paciente, durante 13 meses, foi de R\$ 3.317,80, o que representa 20,2% do produto interno bruto (PIB) *per capita*, estimado com base no valor *per capita* para o ano de 2009.

XX. O custo direto médico total estimado para a artrite reumatóide, considerando 103 pacientes, durante 13 meses de acompanhamento, foi de R\$ 2.200.361,47, correspondendo a 21.362,73 por paciente. O SUS foi responsável por 70,4% deste total.

XXI. O custo com a aquisição de medicamentos foi o mais expressivo, correspondendo a 91,3% dos custos diretos médicos totais.

XXII. O custo total estimado da artrite reumatóide para a sociedade, durante 13 meses de acompanhamento, foi de R\$ 24.680,53 por paciente, sendo que os custos diretos médicos representaram 86,5% deste total.

8 PERSPECTIVAS

Do ponto de vista acadêmico, os resultados do trabalho poderão ser utilizados para a realização de estudos envolvendo a artrite reumatóide. Em relação às publicações, espera-se elaborar os seguintes artigos:

I. Perfil descritivo dos pacientes portadores de artrite reumatóide atendidos por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica/MS, em Florianópolis/SC;

II. Estimativa dos custos associados à artrite reumatóide em pacientes atendidos por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica/MS, em Florianópolis/SC, sob a perspectiva do SUS;

III. Estimativa dos custos associados à artrite reumatóide em pacientes atendidos por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica/MS, em Florianópolis/SC, sob a perspectiva do sistema suplementar de saúde.

Do ponto de vista da contribuição para a gestão, os resultados poderão ser utilizados para:

I. Fornecer informações para a tomada de decisão no setor saúde, permitindo planejar e executar ações que minimizem o impacto econômico da artrite reumatóide para a sociedade e para os provedores de saúde;

II. Disponibilizar dados primários para a realização de avaliações econômicas completas sob as diferentes perspectivas;

III. Sugerir a implantação de um pólo de administração de medicamentos parenterais voltado para o atendimento de pacientes portadores de artrite reumatóide visando ao uso racional de tais medicamentos;

IV. Propor um programa ambulatorial de prevenção e coordenação de cuidados de saúde para artrite reumatóide, incluindo equipes multidisciplinares, com intuito de promover a educação do paciente e a adesão ao tratamento, prevenir complicações

(hospitalizações, cirurgias, etc.) ou retardar a história natural da doença, prevenir ou reduzir a gravidade das comorbidades, promover mudanças no estilo de vida, entre outros;

V. Estimular a formação de uma associação de familiares, cuidadores e pacientes portadores de artrite reumatóide, no município de Florianópolis/SC, com o objetivo de promover a interação, a troca de experiências e informações entre os pacientes e, sobretudo, de questionar, intermediar e reivindicar às entidades governamentais melhorias no atendimento e acesso a medidas de diagnóstico, monitoramento e tratamento físico e farmacológico da artrite reumatóide.

9 REFERÊNCIAS

ADAM, T.; KOOPMANSCHAP, M. A.; EVANS, D. B. Cost-effectiveness analysis: can we reduce variability in costing methods? **Technol Assess Health Care.**, v. 19, n. 2, p. 407-420, 2003.

AKOBUNDU, E. *et al.* Cost-of-Illness Studies. **Pharmacoeconomics**, v. 24, n. 9, p. 869-90, 2006.

ALAMANOS, Y.; DROSOS, A. A. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. **Autoimmun Rev.**, v. 4, n. 3, p. 130-6, 2005.

ALEXANDRE, R. F. **Política de Assistência Farmacêutica no Sistema Único de Saúde.** Disponível em: <http://www.trf4.jus.br/trf4/upload/editor/apg_sem_saude_2009_R_Fernandes.pdf>, 2009.

ALTMAN, R. D.; PEREZ, G. O.; SFAKIANAKIS, G. N. Interaction of cyclosporine A and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on renal function in patients with rheumatoid arthritis. **Am J Med.**, v. 93, n. 4, p. 396-402, 1992.

ANDERSON, D. L. TNF inhibitors: a new age in rheumatoid arthritis treatment. **Am J Nurs.**, v. 104, n. 2, p. 60-68, 2004.

ARAÚJO, V. D. Custo e gerenciamento de doenças. In: ZUCCHI, P.; FERRAZ, M. B. **Economia e gestão em saúde.** 1. ed. Barueri: Manole, p. 375-384, 2010.

ARAÚJO, V. D. *et al.* Custo da Insuficiência Cardíaca no Sistema Único de Saúde. **Arq Bras Cardiol.**, v. 84, n. 5, p. 422-427, 2005.

ARNETT, F. C. *et al.* The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum.**, v. 31, n. 3, p. 315-324, 1988.

ARVIDSSON, S. B. *et al.* A nurse-led rheumatology clinic's impact on empowering patients with rheumatoid arthritis: a qualitative study. **Nurs Health Sci.**, v. 8, n. 3, p. 133-139, 2006.

ASKLING, J.; DIXON, W. The safety of anti-tumor necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis. **Curr Opin Rheum.**, v. 20, n. 2, p. 138 – 144, 2008.

AZEVEDO, A. B. C.; CICONELLI, R. M.; FERRAZ, M. B. Indirect costs of rheumatoid arthritis in Brazil. **Value Health.**, v. 11, n. 5, p. 869-877, 2008.

_____. Estudos de custos de doenças. **Rev Bras Med.**, v. 7, n. 4, p. 103-105, 2005.

BAKA, Z.; BUZÁS, E; NAGY, G. Rheumatoid arthritis and smoking: putting the pieces together. **Arthritis Res Ther.**, v. 11, n. 4, p. 238-251 2009.

BAKER, F. Rheumatoid Arthritis - Present-Day Physical Therapy. **Calif Med.**, v. 92, n. 5, p. 330-333, 1960.

BANTA, H. D.; WIT, G. A. Public Health Services and Cost-Effectiveness Analysis. **Annu Rev Public Health.**, v. 29, p. 383-397, 2008.

BARATA, R. B. Gender and health inequalities among adolescents and adults in Brazil, 1998. **Rev Panam de Salud Pública.**, v. 21, n. 5, p. 320-327, 2007.

BATHON, J. M. *et al.* A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. **N Engl J Med.**, v. 343, n. 22, p. 1586-1593, 2000.

BÉRTOLO, M. B. Elementos básicos de diagnóstico e terapêutica da artrite reumatóide. **Rev Bras Med.**, v. 11, n. 3, p. 3-15, 2010.

_____. *et al.* Atualização do Consenso Brasileiro no Diagnóstico e Tratamento da Artrite Reumatóide. **Rev Bras Med.**, v. 10, n. 1, p. 6-14, 2009.

BITTENCOURT, O. N. S. **O Emprego do Método de Custeio Baseado em Atividades – Activity-Based Costing (ABC) – como instrumento e apoio**

à decisão na área hospitalar. 1999. 208 p. Dissertação [Mestrado em Administração] - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 1999.

BLAIR, D. C. Physical Treatment for Rheumatoid Arthritis and Other Amenable Conditions. **Can Fam Physician.**, v. 15, n. 4, p. 40-42, 1969.

BLATT, C. R. **Avaliação da Assistência Farmacêutica do Programa de Medicamentos Excepcionais do Estado de Santa Catarina no Ano de 2002 a 2004.** 2005. 208 p. Dissertação [Mestrado em Farmácia] – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2005.

BLOM, M.; VAN RIEL, P. L. Management of established rheumatoid arthritis with an emphasis on pharmacotherapy. **Best Pract Res Clin Rheumatol.**, v. 21, n. 1, p. 43-57, 2007.

BLUMENAUER, B., *et al.* Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews. *In: The Cochrane Library*, n. 4, Art. Nº. CD004525, 2003.

BOERS, M. *et al.* Making an impact on mortality in rheumatoid arthritis; targeting cardiovascular comorbidity. **Arthritis Rheum.**, v. 50, n. 6, p. 1734-1739, 2004.

_____. *et al.* Reversible nephrotoxicity of cyclosporine in rheumatoid arthritis. **J Rheumatol.**, v.17, n. 1, p. 38-42, 1990.

BOMBARDIER, C.; EISENBERG, J. M. Looking into the crystal ball: can we estimate the lifetime cost of rheumatoid arthritis? **J Rheumatol.**, v. 12, n. 2, p. 201-204, 1985.

BONGARTZ, T. *et al.* Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. **JAMA**, v. 295, n. 19, p. 2275-2285, 2006.

BOOTMAN, J. L.; TOWNSEND, R. J.; MCGHAN, W. F. **Principles of pharmacoeconomics.** Cincinnati: Harvey Whitney Books, 1996.

BORCHERS, A. T. *et al.* The use of methotrexate in rheumatoid arthritis. **Semin Arthritis Rheum.**, v. 34, n. 1, p. 465-483, 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria Interministerial MPAS/MS/MEC nº 03 de 16/12/1982. Dispõem sobre a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 1982.

_____. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS nº 142, de 06 de outubro de 1993. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, nº 198 de 18 de out. 1993.

_____. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS nº 102, de 06 de setembro de 1995. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, nº 173 de 08 set. 1995.

_____. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS nº 204, de 06 de novembro de 1996. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, nº 218 de 08 nov. 1996a.

_____. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 196 de 10 de outubro de 1996. Estabelece os requisitos para realização de pesquisa clínica de produtos para saúde utilizando seres humanos. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo**, Brasília, DF, nº 201 de 16 out. 1996d.

_____. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 2.043, de 11 de outubro de 1996. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo**, Brasília, DF, nº 199 de 14 out. 1996b.

_____. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 2.042, de 11 de outubro de 1996. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo**, Brasília, DF, nº 199 de 14 out. 1996c.

_____. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS nº 205 de 06 de novembro de 1996. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, nº 15 de 22 jan. 1997.

_____. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS nº 409 de 05 de agosto de 1999. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, nº 150 de 06 de ago. 1999a.

_____. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS nº 1.481 de 28 de dezembro de 1999. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo**, Brasília, DF, nº 1481 de 28 dez. 1999b.

_____. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 1.310, de 28 de outubro de 1999. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo**, Brasília, DF, nº 208-E de 29 out. 1999c.

_____. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS nº 341 de 22 de agosto de 2001. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder Executivo**, Brasília, DF, nº 162 de 23 de ago. 2001a.

_____. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS nº 346 de 24 de agosto de 2001. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, nº 346 de 24 de ago. 2001b.

_____. Ministério da Saúde. Portaria MS/GM nº 1.318, de 23 de julho de 2002. Inclui medicamentos na tabela de medicamentos excepcionais. **Diário Oficial [da] União**, Poder Executivo, Brasília, DF, nº 141 de 21 jul. 2002a.

_____. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS nº 921 de 22 de novembro de 2002. **Diário Oficial [da] União**, Poder Executivo, Brasília, DF, nº 227 de 25 nov. 2002b.

_____. Conselho Nacional de Secretários de Saúde documenta 3. **Para entender a gestão do Programa de Medicamentos de dispensação em caráter excepcional**. Conselho Nacional de Secretários de Saúde. Brasília: Conass, 2004a. 100p.

_____. Tribunal de Contas da União. **Relatório de avaliação de programa: Ação Assistência para a Aquisição e Distribuição de Medicamentos Excepcionais**. TCU, Secretaria de Fiscalização e Avaliação de Programas de Governo, Brasília, DF, 2004b.

_____. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 2.510, de 19 de dezembro de 2005. Institui Comissão para Elaboração da Política de Gestão Tecnológica no âmbito do Sistema Único de Saúde (CPGT). **Diário Oficial [da] União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 2005.

_____. Ministério da Saúde. Portaria SCTIE nº 66, de 06 de novembro de 2006. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Artrite Reumatóide. **Diário Oficial [da] União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 06 de novembro de 2006a.

_____. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.577, de 27 de outubro de 2006. Aprova o Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional. **Diário Oficial [da] União**, Poder Executivo, Brasília, DF, nº 217 de 13 nov. 2006b.

_____. Conselho Nacional de Secretários de Saúde. SUS: **avanços de desafios**. Conselho Nacional de Secretários de Saúde. Brasília: Conass, 2006c.

_____. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 399, de 22 de fevereiro de 2006. Divulga o Pacto pela Saúde 2006 – Consolidação do SUS e aprova as Diretrizes Operacionais do referido Pacto. **Diário Oficial [da] União**, Poder Executivo, Brasília, DF, nº 39, de 23 fev. 2006d.

_____. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS nº 768, de 26 de outubro de 2006. **Diário Oficial [da] União**, Poder Executivo, Brasília, DF, nº 207 de 27 out. 2006e.

_____. Ministério da Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia, Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos. Avaliação de Tecnologias em Saúde: institucionalização das ações no Ministério da Saúde. **Rev. Saúde Pública**, v. 40, n. 4, p. 743-747, 2006f.

_____. Ministério da Saúde. **Programa Nacional de Gestão de Custos**: manual técnico de custos – conceitos e metodologia. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos,

Departamento de Economia da Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2006g. 76p.

_____. Conselho Nacional de Secretários de Saúde. **Assistência Farmacêutica no SUS**. Conselho Nacional de Secretários de Saúde. Brasília: Conass, 2007a. 186p.

_____. Conselho Nacional de Secretários de Saúde. **Ciência e Tecnologia em Saúde**. Conselho Nacional de Secretários de Saúde. Brasília: Conass, 2007b. 166p.

_____. Ministério da Saúde. **Avaliação Econômica em Saúde: desafios para a gestão no Sistema Único de Saúde**. 1ª ed. Ministério da Saúde, Secretaria Executiva, Área de Economia da Saúde e Desenvolvimento, Brasília: Ministério da Saúde, 2008.

_____. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.981 de 26 de novembro de 2009. Aprova o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. **Diário Oficial [da] União**, Poder Executivo, Brasília, DF, nº 229 de 1 dez. 2009a.

_____. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.982 de 26 de novembro de 2009. Aprova as normas de execução e de financiamento da Assistência Farmacêutica na Atenção Básica. **Diário Oficial [da] União**, Poder Executivo, Brasília, DF, nº 229 de 1 dez. 2009b.

_____. Conselho Nacional de Secretários de Saúde documenta 19. **O Sistema Único de Saúde e a Qualificação do Acesso**. Conselho Nacional de Secretários de Saúde. Brasília: Conass, 2009c. 67p.

_____. Ministério da Saúde. **Componente Básico da Assistência Farmacêutica: o que muda com a Portaria GM/MS nº 2.982, de 26 de Novembro de 2009, publicada no DOU em 01/12/2009**. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Brasília: SCTIE, 2009d. 7p.

_____. Ministério da Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia, Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Diretrizes**

metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2009e.

_____. Ministério da Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia, Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Política nacional de gestão de tecnologias em saúde.** Brasília: Ministério da Saúde, 2009f.

_____. Ministério da Saúde. **SUS amplia tratamento gratuito de doenças.** dez. 2009 Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/aplicacoes/noticias/default.cfm?pg=dspDetalheNoticia&id_area=124&CO_NOTICIA=10895>. Acesso em: 23 mai. 2010a.

_____. Ministério da Saúde. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/visualizar_texto.cfm?idtxt=31232>. Acesso em 31 jul 2010b.

_____. Ministério da Saúde. **Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.** Disponível em: <<http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor>>. Acesso em: 22 mai. 2010c.

_____. Ministério da Saúde. **IV Fórum Nacional de Assistência Farmacêutica.** Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Brasília, DF, 2009. Disponível em:<http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/componente_basico.pdf>. Acesso em: 22 mai. 2010.

_____. Ministério da Saúde. Fundo Nacional de Saúde. Disponível em: <<http://www.fns.saude.gov.br/>>. Acesso em: 24 jun. 2010d.

_____. Ministério da Previdência Social. Disponível em: <<http://www.previdenciasocial.gov.br>>. Acesso em: 01 jul. 2010e.

BREEDVELD, F. C. *et al.* The PREMIER Study A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had

previous methotrexate treatment. **Arthritis Rheum.**, v. 54, n. 1, p. 26-37, 2006.

BREEDVELD, F. C.; KALDEN, J. R. Appropriate and effective management of rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis.**, v. 63, n. 6, p. 627-633, 2004.

BRENOL, C. *et al.* Artrite reumatóide e aterosclerose. **Rev Ass Med Bras.**, v.53, n. 5, p. 465-470, 2007.

BROUWER, W. B. F. *et al.* Productivity costs before and after absence from work: as important as common? **Health Policy**, v. 61, n. 2, p. 173–187, 2002.

BYFORD, S.; McDAID, D.; SEFTON, T. **Because it's worth it: a practical guide to conducting economic evaluations in the social welfare field.** York: York Publishing Services, 2003.

CALDANA, W. C. I.; CICONELLI, R. M.; FERNANDES, A. R. C. Estudo por imagem da artrite reumatóide no quadril. **Rev Bras Reumatol.**, v. 45, n. 4, p. 206-214, 2005.

CALDWELL, B. *et al.* Risk of cardiovascular events and celecoxib: a systematic review and meta-analysis. **J R Soc Med.**, v. 99, n. 3, p. 132-140, 2006.

CALLAHAN, L. F.; PINCUS, T. Mortality the rheumatic diseases. **Arthritis Care Res.**, v. 8, n. 4, p. 229-241, 1995.

CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH – CADTH. Rituximab for Rheumatoid Arthritis. 2006. Disponível em: <http://www.cadth.ca/media/pdf/E0001_rituximab_cetap_e.pdf>. Acesso em: 14 jun. 2010.

CAPILHEIRA, M. F.; SANTOS, I. S. Fatores individuais associados à utilização de consultas médicas por adultos. **Rev Saúde Pública.**, v. 40, n. 3, p. 436-443, 2006.

CAPORALI, R., *et al.* DMARDs and infections in rheumatoid arthritis. **Autoimmun Rev.**, v. 8, n. 2, p. 139-143, 2008.

CAPRIOTTI, T. The alphabet of rheumatoid arthritis treatment. **Medsurg Nurs.**, v. 13, n. 6, p. 420-427, 2004.

CARSON, J. W. *et al.* A comparison of conventional pain coping skills training and pain coping skills training with a maintenance training component: a daily diary analysis of short- and long-term treatment effects. **J Pain.**, v. 7, n. 9, p. 615-625, 2006.

CARVALHO, D. M. T. Financiamento da assistência médico-hospitalar no Brasil. **Ciênc Saúde Coletiva.**, v. 12, n. 4, p. 879-892, 2007.

CARVALHO JUNIOR, F. F. *et al.* Agentes biológicos na artrite reumatóide. **Rev Bras Med.**, v. 66, n. 1/2, p. 20-27, 2009.

CAVALHEIRO, L. C. Artrite reumatóide. 2009. In.: Liga Acadêmica de Reumatologia de Porto Alegre – LARPA. **Você sabe o que é artrite reumatóide?** Disponível em: <www.ufrgs.br/ligadereumatologia>. Acesso em: 10 mai. 2010.

CERQUEIRA, R. M. M. C. de. **Medicamentos Excepcionais no contexto da Assistência Farmacêutica:** estudo de caso de duas unidades de referência do PEMAC - Bahia. 2003. 128 p. Dissertação [Mestrado em Saúde Coletiva] - Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2003.

CHERMONT, G. C. *et al.* Resource utilization and the cost of rheumatoid arthritis in Brazil. **Clin Exp Rheumatol.**, v. 26, n. 1, p. 24-31, 2008.

CHOI, H. K. *et al.* Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. **Lancet**, v. 359, n. 9313, p. 1173-7, 2002.

COHEN, S. B. *et al.* Efficacy and safety of rituximab in active RA patients who experienced an inadequate response to one or more anti-TNF therapies (REFLEX study). **Arthritis Rheum.**, suppl. 52, p. S677, 2005.

COHEN, S. B. *et al.* A multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial of anakinra (Kineret), a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis treated with background methotrexate. **Ann Rheum Dis.**, 2004; v. 63, n. 9, p. 1062-1068, 2004.

COIFFIER, B. *et al.* CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. **N Engl J Med.**, v. 346, n. 4, p. 235-242, 2002.

COMBE, B. Early rheumatoid arthritis: strategies for prevention and management. **Best Pract Res Clin Rheumatol.**, v. 21, n. 1, p. 27-42, 2007.

COOPER, N. J. Economic burden of rheumatoid arthritis: a systematic review. **Rheumatology**, v. 39, n. 1, p. 28–33, 2000.

CORDEIRO, B. C. Introdução à Economia da Saúde. *In*: CORDEIRO, B. C.; LEITE, S. N. **O Farmacêutico na atenção à Saúde**. 2. ed. Itajaí: Editora Univali, p. 211-224, 2008.

CORRER, C. J. *et al.* Avaliação econômica do seguimento farmacoterapêutico em pacientes com diabetes melito tipo 2 em farmácias comunitárias. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, v. 53, n. 7, p. 825-833, 2009.

COSTENBADER, K. H.; KARLSON, E. W. Epstein–Barr virus and rheumatoid arthritis: is there a link? **Arthritis Res Ther.**, v. 8, n. 1, p. 204, 2006.

CRUVINEL, W. M. *et al.* Aspectos celulares e moleculares da inflamação. **Rev Bras Med.**, v. 10, n. 3, p. 66-81, 2008.

CURRIE, G. *et al.* Are cost of injury studies useful? **Inj Prev.**, v. 6, n. 3, p. 175-176, 2000.

CURTIS, L.; NETTEN, A. **Unit costs of health and social care**, PSSRU, University of Kent, 2006.

DALTROY, L. H. *et al.* Effectiveness of minimally supervised home aerobic training in patients with systemic rheumatic disease. **Br J Rheumatol.**, v. 34, n. 11, p. 1064–1069, 1995.

DECHANT, S. A.; MATTESON, E. L. Managing comorbidity risks in rheumatoid arthritis. **Curr Opinion Rheumatol.**, v. 16, n. 3, p. 177-179, 2004.

DELGADO-VEGA, A. M.; ANAYA, J. M. Meta-analysis of HLA-DRB1 polymorphisms in Latin American patients with rheumatoid arthritis. **Autoimmun Rev.**, v. 6, n. 6, p. 402-8, 2007.

D'ELIA, H. F. *et al.* Hormone replacement therapy in rheumatoid arthritis is associated with lower serum levels of soluble IL-6 receptor and higher insulin-like growth factor 1. **Arthritis Res Ther.**, v. 5, n. 4, p. R202-209, 2003.

DOAN, Q. V.; CHIOU, C. F.; DUBOIS, R. W. Review of eight pharmaco-economic studies of the value of biologic DMARDs (adalimumab, etanercept, and infliximab) in the management of rheumatoid arthritis. **J Manag Care Pharm.**, v. 12, n. 7, p. 555-569, 2006.

DONAHUE, K. E. *et al.* Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. **Ann Intern Med.**, v. 148, p. 124-134, 2008.

DRANOVE, D. Measuring costs. *In*: SLOAN, F. (ed.). **Valuing Health Care: Costs, Benefits, and Effectiveness of Pharmaceuticals and Other Medical Technologies**. Cambridge: University Press, 1996. p. 61-75.

DRUMMOND, M. F. *et al.* **Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes**. 3rd edition. London: Oxford Medical Publications, 2005.

DUTHIE, J. J. R. Rheumatoid Arthritis. **Postgrad Med J**, v. 31, n. 362, p. 609-617, 1955.

EDWARDS, J. C.; CAMBRIDGE, G. Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocytes. **Rheumatology**, v. 40, n. 2, p. 205-211, 2001.

EDWARDS, J. C. *et al.* Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. **N Engl J Med.**, v. 350, n. 25, p. 2572-2581, 2004.

EISENBERG, J.M. Clinical economics: a guide to economic analysis of clinical practices. **JAMA**, v. 262, n. 20, p. 2879-86, 1989.

ELLIOTT, M. J. *et al.* Repeated therapy with monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) in patients with rheumatoid arthritis. **Lancet**, v. 344, n. 8930, p. 1125-1127, 1994.

EMERY, P. *et al.* A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. **Rheumatology**, v. 39, n. 6, p. 655-665, 2000.

EMERY, P. *et al.* Treatment of rheumatoid arthritis patients with abatacept and methotrexate significantly improved health-related quality of life. **J Rheumatol.**, v. 33, n. 4, p. 681-689, 2006.

FELDMANN, M. Development of anti-TNF therapy for rheumatoid arthritis. **Nat Rev Immunol.**, v. 2, n. 5, p. 364-71, 2002.

FELDMANN, M.; MAINI, R. N. Anti-TNF alpha therapy of rheumatoid arthritis: what have we learned? **Annu Rev Immunol.**, v. 19, p. 163-196, 2001.

FERUCCI, E. D.; TEMPLIN, D. W.; LANIER, A. P. Rheumatoid arthritis in American Indians and Alaska Natives: a review of the literature. **Semin Arthritis Rheum.**, v. 34, n. 4, p. 662-7, 2005.

FIRESTEIN, G. S. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. **Nature**, v. 5, n. 423, p. 356-61, 2003.

FINKLER, S. A. The distinction between costs and charges. **Ann Intern Med.**, v. 96, n. 1, p.102-109, 1982.

FIUZA, E. P. S.; LISBOA, M. B. Credence goods and market power: an econometric study on the Brazilian pharmaceutical industry. **Estud Econ.**, v.33, n.4, p. 601-638, 2003.

FLEISCHMANN, R.; IQBAL, I. Risk: benefit profile of etanercept in elderly patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis. **Drugs Aging.**, v. 24, n. 3, p. 239-254, 2007.

FLORES, L. M.; MENGUE, S. S. Uso de medicamentos por idosos em região do sul do Brasil. **Rev Saúde Pública.**, v. 39, n. 6, p. 924-929, 2005.

FONTANA RASPANTI, D.; SOLÁ UTHURRY, N. Pharmacotherapeutic follow-up in hospitalised paediatric patients: adapting Dader methodology. **Farm Hosp.**, v. 27, n. 2, p. 78-83, 2003.

FOX-RUSHBY, J.; CAIRNS, J. **Economic Evaluation**. London: Open University Press, 2005. 253p.

FURST, D. E. *et al.* Updated consensus statement on biological agents, specifically tumour necrosis factor alpha (TNF- α) blocking agents and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra), for the treatment of rheumatic diseases, 2004. **Ann Rheum Dis.**, v. 63, n. 2, p. ii2-ii12, 2004.

GABRIEL, S. E. Why do people with rheumatoid arthritis still die prematurely? **Ann Rheum Dis.**, v. 67, n. 3, p. iii30-4, 2008.

GABRIEL, S. E.; TUGWELL, P.; DRUMMOND, M. Progress towards an OMERACT-ILAR guideline for economic evaluations in rheumatology. **Ann Rheum Dis.**, v. 61, n. 4, p. 370-373, 2002.

GAFFO, A.; SAAG, K. G.; CURTIS, J. R. Treatment of rheumatoid arthritis. **Am J Health Syst Pharm.**, v. 63, n. 24, p. 2451-2465, 2006.

GARCIA, R. L.; BALBINOTTO NETO, G. **Introdução à Farmacoeconomia: Notas de Aula do Curso de Avaliação de Tecnologias em Saúde.** Curso de Especialização em Avaliação de Tecnologias em Saúde. Disponível em: <http://www.prr4.mpf.gov.br/pesquisaPauloLeivas/arquivos/intro_farmacoeconomia.pdf>. Acesso em: 31 mai. 2010.

GAUDIN, P. *et al.* Is dynamic exercise beneficial in patients with rheumatoid arthritis? **Joint Bone Spine.**, v. 75, n. 1, p. 11-17, 2008.

GENOVESE, M. C. *et al.* Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. **N Engl J Med.**, v. 353, n. 11, p. 1114-23, 2005.

GLENNIE, J. L.; TORRANCE, G. W.; BALADI, J. F. *et al.* The revised Canadian Guidelines for the Economic Evaluation of Pharmaceuticals. **Pharmacoeconomics**, v. 15, n. 5, p. 459-468, 1999.

GODOY, M. R.; BALBINOTTO NETO, G.; BARROS, P. P. A Regulamentação do Setor de Saúde Suplementar no Brasil e Risco Moral: Uma Aplicação da Regressão Quantílica Para Dados de Contagem. **Anais do XXXVII Encontro Nacional de Economia, ANPEC**, 2009.

GOLD, M.R. *et al.* **Cost- Effectiveness in Health and Medicine.** New York: Oxford, 1996. 425p.

GOLDSCHMIDT, M. C. B. *et al.* Erupção liquenóide: secundária ao uso de adalimumabe? **Rev Bras Reum.**, v. 48, n. 2, p. 122-124, 2008.

GOODSON, N. J.; FARRAGHER, T. M.; SYMMONS, D. P. Rheumatoid factor, smoking, and disease severity: associations with mortality in rheumatoid arthritis. **J Rheumatol.**, v. 35, n. 6, p. 945-9, 2008.

GORSKY, R. D.; HADDIX, A. C.; SHAFFER, P. A. Cost of an intervention. *In:* HADDIX, A. C.; TEUTSCH, S. M.; SHAFFER, P. A.; DUÑET, D. O. **Prevention of Effectiveness.** London: Oxford University Press, 1996. 252p.

GOSSEC, L. *et al.* Non-pharmacological treatments in early rheumatoid arthritis: clinical practice guidelines based on published evidence and expert opinion. **Joint Bone Spine**, v. 73, n. 4, p. 396-402, 2006.

GOTZSCHE, P. C.; JOHANSEN, H. K. Short-term low-dose corticosteroids vs placebo and nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews. *In: The Cochrane Library*, n. 3, Art. Nº. CD000189, 2004.

GROBLER, M. Economic analysis: is it working? **Aust Prescr.**, v. 22, p. 50-1, 1999. Disponível em: <<http://www.australianprescriber.com/magazine/22/3/50/1/>>. Acesso em: 21 mai 2010.

HAILEY, D. M. Health technology assessment in Canada: diversity and evolution. **Med J Aust.**, v. 187, n. 5, p. 286-288, 2007.

HARRIS, D. E.; SCHUR, P. H.; MAINI, R. N. Treatment of early, severely active rheumatoid arthritis in adults. *In: ROSE, B. D. (ed.). UpToDate*. 13.3 ed. Wellesley, MA: UpToDate, 2006.

HARRIS JUNIOR, E. D. Clinical Features of Rheumatoid Arthritis. *In: HARRIS JUNIOR, E. D. et al. (ed.). Kelley's Textbook of Rheumatology*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders, p. 1043-1100, 2005.

HAROON, N.; MISRA, R.; AGGARWAL, A. Tailor-made therapy in rheumatoid arthritis: fact or fiction? **Isr Med Assoc J.**, v. 10, n. 2, p. 139-141, 2008.

HJELMGREN, J.; BERGGREN, F.; ANDERSSON, F. Health economic guidelines – similarities, differences and some implications. **Value Health.**, v. 4, n. 3, p. 225-250, 2001.

HUGHES, L. B. *et al.* The HLA-DRB1 shared epitope is associated with susceptibility to rheumatoid arthritis in African Americans through European genetic admixture. **Arthritis Rheum.**, v. 58, n. 2, p. 349-58, 2008.

HUUSKO, T. M. *et al.* Threefold increased risk of hip fractures with rheumatoid arthritis in central finland. **Ann Rheum Dis.**, v. 60, n. 5, p. 521-522, 2001.

HYRICH, K. L. *et al.* Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor alpha agent to a second anti-tumor necrosis factor alpha agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study. **Arthritis Rheum.**, v. 56, n. 1, p. 13-20, 2007.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE).

Disponível em: < http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/panorama_saude_brasil_2003_2008/PNAD_2008_saude.pdf>. Acesso em: 26 jul. 2010a.

_____. **Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílio - Um panorama da saúde no Brasil:** acesso e utilização dos serviços, condições de saúde e fatores de risco e proteção à saúde, 2008. Rio de Janeiro, 2010.

Disponível em:

<http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/estimativa2009/POP2009_DOU.pdf>. Acesso em: 21 jun. 2010b.

_____. Disponível em:

<http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_visualiza.php?id_noticia=1571&id_pagina=1>. Acesso em: 31 jul. 2010c.

_____. 2009. Disponível em:

<http://www1.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_visualiza.php?id_noticia=1514&id_pagina=1>. Acesso em: 31 jul. 2010.

IRVESEN, M. D.; FOSSEL, A. H.; DALTRÖY, L. H. Rheumatologist-patient communication about exercise and physical therapy in the management of rheumatoid arthritis. **Arthritis Care Res.**, v. 12, n. 3, p. 180-192, 1999.

IUNES, R., F. A concepção econômica de custos. *In:* PIOLA, S., F.; VIANNA, S., M. (Org.) **Economia da Saúde:** conceito e contribuição para

a gestão da saúde. 3. ed. Brasília: Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA), 2002. p. 227-247.

JAIN, R.; LIPSKY, P. E. Treatment of rheumatoid arthritis. **Med Clin North Am.**, v. 81, n. 1, p. 57-84, 1997.

JAWAHEER, D. *et al.* Influence of male sex on disease phenotype in familial rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum.**, v. 54, n. 10, p. 3087-3094, 2006.

JONG, Z.; VLIET VLIELAND, T. P. M. Safety of exercise in patients with rheumatoid arthritis. **Curr Opin Rheumatol.**, v. 17, n. 2, p. 177-182, 2005.

JORGENSEN, S. P. *et al.* Vitamin D insufficiency--possible etiologic factor of autoimmune diseases. **Ugeskr Laeger.**, v. 169, n. 43, p. 3655-60, 2008.

KAMAL, K. M. *et al.* Use of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a national survey of practicing United States rheumatologists. **Joint Bone Spine**, v. 73, n. 6, p. 718-724, 2006.

KAVANAUGH, A. Economic consequences of established rheumatoid arthritis and its treatment. **Best Pract Res Clin Rheumatol.**, v. 21, n. 5, p. 929-942, 2007.

_____. The pharmacoeconomics of newer therapeutics for rheumatic diseases. **Rheum Dis Clin North Am.**, v. 32, n. 1, p. 45-56, 2006.

_____. Health economics: implications for novel antirheumatic therapies. **Ann Rheum Dis.**, v. 64, suppl. 4, p. iv65-iv69, 2005.

KENNERFALK, A. *et al.* Geriatric drug therapy and healthcare utilization in the United Kingdom. **Ann Pharmacother.**, v. 36, n. 5, p. 797-803, 2002.

KEYSTONE, E. C. *et al.* Improved quality of life with rituximab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis who

experienced inadequate response to one or more anti-TNF- α therapies. **Arthritis Rheum.**, v. 52, p. S141-2, 2005.

_____. *et al.* Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. **Arthritis Rheum.**, v. 50, n. 5, p. 1400-1411, 2004.

KLARESKOG, L. *et al.* A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. **Arthritis Rheum.**, v. 54, n. 1, p. 38-46, 2006.

KLARESKOG, L.; WEDREN, S.; ALFREDSSON, L. On the origins of complex immune-mediated disease: the example of rheumatoid arthritis. **J Mol Med.**, v. 87, n. 4, p. 357-62, 2009.

KIRWAN, J. R. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. The Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study Group. **N Engl J Med.**, v. 333, n. 3, p. 142-146, 1995.

KOOPMANSCHAP, M. A. Cost-of-illness studies useful for health policy? **Pharmacoeconomics**, v. 14, n. 2, 143-148, 1998.

_____. *et al.* The friction cost method for measuring indirect costs of disease. **J Health Econ.**, v. 14, n. 2, p. 171-189, 1995.

KORPELA, M. *et al.* Retardation of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis by initial aggressive treatment with disease-modifying anti-rheumatic drugs: five-year experience from the FIN-RACo study. **Arthritis Rheum.**, v. 50, n. 7, p. 2072-2081, 2004.

KRAMER, P. R.; KRAMER, S. F.; GUAN, G. 17 beta-estradiol regulates cytokine release through modulation of CD16 expression in monocytes

and monocyte-derived macrophages. **Arthritis Rheum.**, v. 50, n. 6, p. 1967-75, 2004.

KREMER, J. *et al.* Abatacept improves American College of Rheumatology responses and disease activity score 28 remission rates in both recent-onset and more established rheumatoid arthritis: results from the AIM trial. **Arthritis Rheum.**, v. 52, p. S562 -563, 2005.

KÜLKAMP, W. *et al.* Artrite reumatóide e exercício físico: resgate histórico e cenário atual. **Rev Bras Ativ Fis & Saúde.**, v. 14,. N. 1, p. 55-64, 2009.

KVALVIK, A. G.; JONES, M. A.; SYMMONS, D. P. Mortality in a cohort of Norwegian patients with rheumatoid arthritis followed from 1977 to 1992. **Scand J Rheumatol.**, v. 29, n. 1, p. 29-37, 2000.

KVIEN, T. K. Epidemiology and burden of illness of rheumatoid arthritis. **Pharmacoeconomics**, v. 22, n. 2, p. 1-12, 2004.

LACATIVA, P. G. S.; FARIAS, M. L. F. Osteoporose e inflamação. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, v. 54, n. 2, p. 123-132, 2010.

LACY, C. F. *et al.* **Drug Information Handbook.** 17th ed. Hudson: Lexi-Comp, 2008.

LANDEWE, R. B. *et al.* COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention. **Arthritis Rheum.**, v. 46, n.2, p. 347-356, 2002.

LEE, S. S. *et al.* Combination treatment with leflunomide and methotrexate for patients with active rheumatoid arthritis. **Scand J Rheumatol.**, v. 38, n. 1, p. 11-14, 2009.

LIAO, K. P.; ALFREDSSON, L.; KARLSON, E. W. Environmental influences on risk for rheumatoid arthritis. **Curr Opin Rheumatol.**, v. 21, n. 3, p. 279- 83, 2009.

LINDNER, L. M. **Estudo de custo-utilidade dos antipsicóticos haloperidol, risperidona e olanzapina para o tratamento da esquizofrenia sob a perspectiva do Sistema único de Saúde em Santa Catarina, 2006.** 2007. 170 p. Dissertação [Mestrado em Farmácia] – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2007.

LINDNER, L. M.; FARIAS, M. R.; MARASCIULO, A. C. E. Avaliação Econômica de Medicamentos. *In:* CORDEIRO, B. C.; LEITE, S. N. **O Farmacêutico na atenção à Saúde.** 2. ed. Itajaí: Editora Univali, p. 225-250, 2008.

LIPSKY, P. E. *et al.* Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. **N Engl J Med.**, v. 343, n. 22, p. 1594-1602, 2000.

LOPES, L. C. *et al.* **Rituximabe – ficha técnica.** 2008. Disponível em: <<http://www.isaude.sp.gov.br/smartsitephp/media/isaude/file/Rituximabe.pdf>>. Acesso em: 14 mar. 2010.

LORENTZEN, J. C. *et al.* Identification of rat susceptibility loci for adjuvant-oil induced arthritis. **Proc Natl Acad Sci U S A.**, v. 95, p. 6383 – 6387, 1998.

LOUZADA-JUNIOR, P. *et al.* Análise Descritiva das Características Demográficas e Clínicas de Pacientes com Artrite Reumatóide no Estado de São Paulo, Brasil. **Rev Bras Reumatol.**, v. 47, n.2, p. 84-90, 2007.

LOYOLA-FILHO, A. I.; UCHOA, E.; COSTA-LIMA, M. F. Estudo epidemiológico de base populacional sobre uso de medicamentos entre idosos na Região Metropolitana de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. **Cad Saúde Pública.**, v. 22, n. 12, p. 2657-2667, 2006.

MADER, R.; KEYSTONE, E. Optimizing treatment with biologics. **J Rheumatol.**, v. 34, n. 80, p. 16-24, 2007.

MALCUS-JOHNSON, P. *et al.* Occupational therapy during the first 10 years of rheumatoid arthritis. **Scand J Occup Ther.**, v. 12, n. 3, p. 128-35, 2005.

MAINI, R. N. *et al.* Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. **Arthritis Rheum.**, v. 50, n. 4, p. 1051-1065, 2004.

MAJITHIA, V.; GERACI, S. A. Rheumatoid arthritis: diagnosis and management. **Am J Med.**, v. 120, n. 11, p. 936 – 939, 2007.

MARQUES, J. F. N. *et al.* Estudo multicêntrico da prevalência da artrite reumatóide do adulto em amostras da população brasileira. **Rev Bras Reumatol.**, v.33, n. 5, p. 169-73, 1993.

METSIOS, G.S. *et al* Vascular function and inflammation in rheumatoid arthritis: The role of physical activity. **Open Cardiovasc Med J.**, v. 4, p. 89-96, 2010.

MICHAUD, K. *et al.* Direct medical costs and their predictors in patients with rheumatoid arthritis: a three-year study of 7,527 patients. **Arthritis Rheum.**, v. 48, n. 10, p. 2750-2762, 2003.

MICHOU, L. *et al.* Prevalence and distribution of autoimmune diseases in 368 rheumatoid arthritis families. **J Rheumatol.**, v. 35, n. 5, p. 1-7, 2008.

MIKULS, T. R. Co-morbidity in rheumatoid arthritis. **Best Pract Res. Clin. Rheumatol.**, v. 17, n. 5, p. 729-752, 2003.

MOGYOROSY, Z.; SMITH, P. **The main methodological issues in costing health care services:** a literature review. York: The University of York, 2005.

MOHAN, N. *et al.* Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. **Arthritis Rheum.**, v. 44, n. 12 , p. 2862-2869, 2001.

MONTEIRO, R. D. C.; ZANINI, A. C. Análise de custo do tratamento medicamentoso da artrite reumatóide. **Rev Bras Ciênc Farm.**, v. 44, n. 1, p. 25-33, 2008.

MONTOYA DIAZ, M. D. O prospectar e as agências de avaliação de tecnologias em saúde. **Rev Assoc Med Bras.**, v. 47, n. 3, p. 184-185, 2001.

MORA, C. *et al.* Costos directos de la artritis reumatoide temprana en el primer año de atención:simulación de tres situaciones clínicas en un hospital universitario de tercer nivel em Colombia. **Biomédica**, v. 29, n. 1, p. 43-50, 2009.

MORAND, E. F.; MCCLOUD, P. I.; LITTLEJOHN, G. O. Continuation of long term treatment with hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis.**, v. 51, n. 12, p. 1318-1321, 1992.

MORELAND, L. W. *et al.* Costimulatory blockade in patients with rheumatoid arthritis: a pilot, dose-finding, double-blind, placebo controlled clinical trial evaluating CTLA-4lg and LEA29Y eighty-five days after the first infusion. **Arthritis Rheum.**, v. 46, n. 6 p. 1470-1479, 2002.

MORELAN, L. W. *et al.* Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. **Ann Intern Med.**, v.130, n.6, p. 478-486, 1999.

MOTA, L. M. H. *et al.* Comportamento distinto dos sorotipos do fator reumatoide em avaliação seriada de pacientes com artrite reumatóide inicial. **Rev Bras Reumatol.**, v. 49, n.3, p. 223-235, 2009.

MOTTONEN, T. *et al.* Delay to institution of therapy and induction of remission using single-drug or combination-disease-modifying antirheumatic drug therapy in early rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum.**, v. 46, n. 4, p. 894-898, 2002.

_____. *et al.* Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. **Lancet.**, v. 353, n. 9164, p. 1568-1573, 1999.

NATIONAL INSTITUTE FOR CLINICAL EXCELLENCE (NICE). Guide to the methods of technology appraisal (reference N0515). London: NICE, 2004. Disponível em: < http://www.nice.org.uk/niceMedia/pdf/TAP_Methods.pdf >. Acesso em: 25 mai. 2010.

NELL-DUXNEUNER, V. *et al.* Autoantibody profiling in patients with very early rheumatoid arthritis - a follow-up study. **Ann Rheum Dis.**, v. 69, n. 1, p. 169-174, 2010.

NEWHOUSE, J. P. Medical care costs: how much welfare loss? **Journal of Economic Perspectives**, v. 6, n. 3, p. 3-21, 1992.

NIEWOLD, T. B.; HARRISON, M. J.; PAGET, S. A. Anti-CCP antibody testing as a diagnostic and prognostic tool in rheumatoid arthritis. **QJM.**, v. 100, n. 4, p. 193-201, 2007.

NISHIJIMA, M.; POSTALI, F. A.; FAVA, V. L. Consumo de Serviços Médicos e Risco moral no mercado de seguro de saúde brasileiro. **Anais do XXXV Encontro Nacional de Economia, ANPEC**, 2007.

NOVAIS, M; MARTINS, C. B. **Perfil dos Beneficiários de Planos e SUS e o Acesso a Serviços de Saúde – PNAD 2003 e 2008**. IESS – Instituto de Estudos de Saúde Suplementar. Julho de 2010. Disponível em: <www.iess.org.br/TDIESS00352010PNAD003_2008.pdf>. Acesso em: 31 jul. 2010.

O'DELL, J. R. Drug Therapy: Therapeutic Strategies for Rheumatoid Arthritis. **N Engl J Med.**, v. 350, n. 25, p. 2591-2602, 2004.

_____. *et al.* Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and hydroxychloroquine, methotrexate and sulfasalazine, or a combination of the three medications: results of a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Arthritis Rheum.**, v. 46, n. 5, p. 1164-70, 2002.

OFFICE OF TECHNOLOGY ASSESSMENT, U.S. CONGRESS. Assessing the Efficacy and Safety of Medical Technologies. Washington (DC): **Government Printing Office**, GPO nº 052- 003-00593-0, 1978. 133p.
OLSEN, N. J.; STEIN, C. M. New drugs for rheumatoid arthritis. **N Engl J Med.**, v. 350, n. 21, p. 2167-2179, 2004.

OOSTENBRINK, J. B. *et al.* Unit costs of inpatient hospital days. **Pharmacoeconomics**, v. 21, n. 4, p.263-71, 2003.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). Disponível em: <<http://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/>> Acesso: 03 jun. 2010a.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Disponível em: <http://www.whocc.no/atc_ddd_index>. Acesso em: 10 jan. 2010b.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). **O perfil do sistema de serviços de saúde Brasil**: monitoração e análise dos processos de mudança. Washington, D.C.: OPAS, 2008. 60p. Disponível em: <http://new.paho.org/hss/index.php?option=com_docman&task=cat_view&gid=2063&Itemid=99999999>. Acesso em: 31 jul. 2010.

OSTERGAARD, M. *et al.* Low remission rates but long drug survival in rheumatoid arthritis patients treated with infliximab or etanercept: results from the nationwide Danish DANBIO database. **Drugs Aging.**, v. 24, n. 3, 239-254, 2007.

PALMER, S.; RAFTERY, J. Economic notes: opportunity cost. **BMJ.**, v. 318, n. 7197, p. 1551-1552, 1999.

PANERAI, R.B.; MOHR, J.P. **Health Technology Assessment methodologies for developing countries**. 1st ed. Washington (DC): Pan American Health Organization, 1989.

PARADOWSKA, A. *et al.* The function of interleukin 17 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. **Arch Immunol Ther Exp.**, v. 55, n. 5, p. 329-34, 2007.

PEREIRA, I. A. Artrite reumatóide. **Arq Cat Med.**, v. 36, n. 3, p. 95-101, 2007.

PEREIRA, I. A.; PEREIRA, R. M. R. Osteoporose e erosões ósseas focais na artrite reumatóide: da patogênese ao tratamento. **Rev Bras Reumatol.**, v. 44, p. 347- 354, 2004.

PICON, D.P.; BELTRAME, A. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. *In*: BRASIL. **Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.** Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Assistência à saúde, Departamento de Sistemas e Redes Assistenciais, 2002.

PINCUS, T.; O'DELL, J. R.; KREMER, J. M. Combination therapy with multiple disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a preventive strategy. **Ann Intern Med.**, v. 131, n. 10:p. 768-774, 1999.

PINTO, P.; DOUGADOS, M. Leflunomide in clinical practice. **Acta Reumatol Port.**, v. 31, n. 3, p. 215-24, 2006.

PINTO, M. R. C.; MIGUEL, R. C. C.; REZENDE, G. G. Rheumatoid arthritis treatment. **Rev Bras Reumatol.**, v. 46, n. 3, p. 219-23, 2006.

PLANISA: Planejamento e Organização de Instituições de Saúde. **Apuração dos Custos de Procedimentos Hospitalares: Alta e Média Complexidade.** [CD-ROM]. Projeto Reforsus; 2002.

PUOLAKKA, K. *et al.* Monetary value of lost productivity over a 5-year follow up in early rheumatoid arthritis estimated on the basis of official register data on patients' sickness absence and gross income: experience from the FIN-RACo Trial. **Ann Rheum Dis.**, v. 65, p. 899-904, 2006.

PUCINO, F. J.; HARBUS, P. T.; GOLDBACH-MANSKY, R. Use of biologics in rheumatoid arthritis: where are we going? **Am J Health Syst Pharm.**, v. 63, n. 18, suppl. 4, p. S19-41, 2006.

RADU, A. S. Artrite Reumatóide: Entendendo a Doença, seus Aspectos e Consequências. **Revista Racine**, n. 93, p. 8-20, 2006.

RANG, H. P. *et al.* **Farmacologia**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004, 904p.

RAT, A. C.; BOISSIER, M. C. Rheumatoid arthritis: direct and indirect costs. **Joint Bone Spine**, v. 71, n. 6, p. 518-524, 2004.

RAWLINS, M. In pursuit of quality: the National Institute for Clinical Excellence. **Lancet**, v. 353, n. 9158, p. 1079-1082, 1999.

REDE INTERAGENCIAL DE INFORMAÇÕES PARA A SAÚDE – RIPSA. **Indicadores e dados básicos para a saúde no Brasil (IDB)**. 2007. Disponível em: <<http://www.ripsa.org.br/php/index.php>>. Acesso em: 14 mar. 2010.

RESMAN-TARGOFF, B. H. Medical therapy: where are we now? **Am J Health Syst Pharm.**, v. 63, n. 18, suppl. 4, p. S11-8, 2006.

RIBEIRO, A. Q. *et al.* Inquérito sobre uso de medicamentos por idosos aposentados, Belo Horizonte, MG. **Rev Saúde Pública.**, v. 42, n. 4, p. 724-732, 2008.

RIBEIRO, M. C. S. A. Perfil sociodemográfico e padrão de utilização de serviços de saúde para usuários e não-usuários do SUS – PNAD 2003. **Ciênc Saúde Coletiva.**, v. 11, n. 4, p. 1011-1022, 2006.

RICE, D. P. Cost of illness studies: what is good about them? **Inj Prev.**, v. 6, p. 177-179, 2000.

RICE, D. P. *et al.* **Cost of Injury in the United States: A Report to Congress**. San Francisco: Institute for Health and Aging, University of California and Injury Prevention Center, The Johns Hopkins University, 1989.

ROBBINS, S. L.; COTRAN, R. S. **Patologia – bases patológicas das doenças**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.

ROBERTSON, J.; LANG, D.; HILL, S. Use of pharmacoeconomics in prescribing research. Part 1: costs-moving beyond the acquisition price for drugs. **J Clin Pharm Ther.**, v. 28, n. 1, p. 73-79, 2003.

RODRÍGUEZ, F. *et al.* Renal biopsy findings and followup of renal function in rheumatoid arthritis patients treated with cyclosporine A: an update from the International Kidney Biopsy Registry. **Arthritis Rheum.**, v. 39, n. 9, p. 1491-1498, 1996.

ROSTOM, A. *et al.* Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. Cochrane Database of Systematic Reviews. *In: The Cochrane Library*, n. 4, Art. Nº. D002296, 2002.

ROTHERMICH, E. A.; PATHAK, D. S. Productivity-Cost Controversies in Cost-Effectiveness Analysis: Review and Research Agenda. **Clin Ther.**, v. 21, n. 1, p. 255-267, 1999.

SACRISTÁN DEL CASTILHO, J. A.; BADIA, X.; ROVIRA, J.
Farmacoeconomia: evaluación económica de medicamentos. Madrid: Editores Médicos, 1995. 301p.

SANCHO, L. G. Revisitando a literatura sobre custo-efetividade e utilidade em saúde. **Cad Saúde Pública.**, v.24, n.12, p. 2735-2746, 2008.

SANCHO, L. G.; VARGENS, J. M. C. Avaliação econômica em Saúde na esfera de atenção local à saúde. **Ciênc Saúde Coletiva.**, v. 14, suppl. 1, p. 1513-1525, 2009.

SCHEINECKER, C.; REDLICH, K.; SMOLEN, J. S. Cytokines as therapeutic targets: advances and limitations. **Immunity**, v. 28, n. 4, p. 440-444, 2008.

SCHETT, G. Review: Immune cells and mediators of inflammatory arthritis. **Autoimmunity**, v. 41, n. 3, p. 224-9, 2008.

SCHIFF, M. *et al.* Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. **Ann Rheum Dis.**, v. 67, n. 8, p. 1096-1103, 2008.

SCHUNA, A. A. Rheumatoid Arthritis. *In*: DIPIRO, J. T. **Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach**. 6. ed. New York: McGraw-Hill, 2005. p. 1671-1683.

SCOTT, D. L.; KINGSLEY, G. H. Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. **N Engl J Med.**, v. 355, n. 7, p. 704-712, 2006.

SECOLI, S. R. *et al.* Farmacoeconomia: perspectiva emergente no processo de tomada de decisão. **Ciênc Saúde Coletiva.**, v. 10, p. 287-296, 2005.

SEGEL, J. E. **Cost-of-Illness Studies: A Primer**. RTI International. RTI-UNC Center of Excellence in Health Promotion Economics, 2006. 39p.

SENNA, E. R.; DE BARROS, A. L.; SILVA, E. O.; COSTA, I. F. *et al.* Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. **J Rheumatol.**, v. 31, n. 3, p. 594-597, 2004.

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SANTA CATARINA - SES/SC. Superintendência de Vigilância de Saúde, Diretoria de Assistência Farmacêutica. **Resumo dos protocolos clínicos para solicitação de medicamentos excepcionais, 2007**. Disponível em: <<http://www.saude.sc.gov.br/diaf/medexp/index.htm> >. Acesso 08 mai. 2010.

SHIOZAWA, S.; HAYASHI, S.; TSUKAMOTO, Y. Identification of the gene loci that predispose to rheumatoid arthritis. **Int Immunol.**, v.10, n. 12, p. 1891–1895, 1998.

SILVA, A. F. *et al.* Valor Diagnóstico do Anticorpo Antipeptídeo Citrulinado Cíclico na Artrite Reumatóide. **Rev Bras Reumatol.**, v. 46, n.3, p. 174-180, 2006.

SILVA, R. C. dos S. **Medicamentos Excepcionais no âmbito da assistência farmacêutica no Brasil**. 2000. 216 p. Dissertação [Mestrado em Saúde Pública] - Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2000.

SILVA, R. G. *et al.* Artrite Reumatóide. **Rev Bras Med.**, v. 60, n. 8, p. 554-577, 2003.

SILVA CASTRO, M. M., *et al.* Drug therapy follow-up in patients admitted to a Surgery Department. **Farm Hosp.**, v. 28, n. 3, p. 154-169, 2004.

SMITH, M.; BARNETT, P. G. Direct measurement of health care costs. **Med Care Res Rev.**, v. 60, n.3, p. 74S-91S, 2003.

SMOLEN, J.; ALETAHA, D. The burden of rheumatoid arthritis and access to treatment: a medical overview. **Eur J Health Econ.**, v. 8, suppl. 2, p. S39-S47, 2008.

SMOLEN, J. S. *et al.* New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. **Lancet**, v. 370, n. 9602, p. 1861-1874, 2007.

_____. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. European Leflunomide Study Group. **Lancet**, v. 353, n. 9149, p. 259-266, 1999.

SOKKA, T. *et al.* Women, men, and rheumatoid arthritis: analyses of disease activity, disease characteristics, and treatments in the QUEST-RA study. **Arthritis Res Ther.**, v. 11, n. 1, p. R7, 2009.

SOKKA, T. *et al.* Remission and rheumatoid arthritis: data on patients receiving usual care in twenty-four countries. **Arthritis Rheum.**, v. 58, n. 9, p. 2642-2651, 2008.

SOUZA, R. R. O Programa de Medicamentos Excepcionais. *In*: BRASIL. **Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas**. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Assistência à Saúde, Departamento de Sistemas e Redes Assistenciais, 2002.

SPIEGEL, B. M. *et al.* Comparing rates of dyspepsia with Coxibs vs NSAID + PPI: a meta-analysis. **Am J Med.**, v. 119, n. 5, p. 448-436, 2006.

ST CLAIR, E. W. *et al.* Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. **Arthritis Rheum.**, v. 50, n. 11, p. 3432-3443, 2004.

STENSTRÖM, C. H. Home exercise in rheumatoid arthritis functional class II: goal setting versus pain attention. **J Rheumatol.**, v. 21, n. 4, p. 627-634, 1994.

STENSTRÖM, C. H. S.; MINOR, M. A. Evidence for the Benefit of Aerobic and Strengthening Exercise in Rheumatoid Arthritis. **Arthritis Rheum.**, v. 49, n. 3, p. 428-434, 2003.

STRAND, V.; KEYSTONE, E. Anticytokine therapies in rheumatoid arthritis. In: ROSE, B. D. (ed.) **UpToDate**. 14.1 ed. Wellesley, MA: UpToDate; 2006.

STRAND, V. *et al.* Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. **Arch Intern Med.**, v. 159, n. 21, p. 2542-2550, 1999.

SUISSA, S.; BERNATSKY, S.; HUDSON, M. Antirheumatic drug use and the risk of acute myocardial infarction. **Arthritis Rheum.**, v. 55, n. 4, p. 531-6, 2006.

TANG, B., *et al.* Treatment persistence with adalimumab, etanercept, or infliximab in combination with methotrexate e the effects on health care costs in patients with rheumatoid arthritis. **Clin Ther.**, v.30, n. 7, p.1375-1384, 2008.

TARRICONE, R. Cost-of-illness analysis: what room in health economics? **Health Policy**, v. 67, n. 1, p. 51-63, 2006.

TEIXEIRA, J. J.; LEFÈVRE, F. A prescrição medicamentosa sob a ótica do paciente idoso. **Rev Saúde Pública.**, v. 35, n. 2, p. 207-213, 2001.

THE AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY SUBCOMMITTEE ON RHEUMATOID ARTHRITIS GUIDELINES. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. **Arthritis Rheum.**, v. 46, n. 2, p. 328-333, 2002.

TONON, L. M.; TOMO, T. T.; SECOLI, S. R. Farmacoeconomia: análise de uma perspectiva inovadora na prática clínica da enfermeira. **Texto Contexto – Enferm.**, v.17, n.1, p.177-182, 2008.

TOUSSIROU, E.; ROUDIER, J. Epstein-Barr virus in autoimmune diseases. **Best Pract Res Clin Rheumatol.**, v. 22, n. 5, p. 883-96, 2008.

TRANMER, J. *et al.* Valuing Patient and Caregiver Time: A Review of the Literature. **Pharmacoeconomics**, v. 23, n. 5, p. 449-459, 2005.

TRAVASSOS, C. *et al.* Utilização dos serviços de saúde no Brasil: gênero, características familiares e condição social. **Rev Panam Salud Publica.**, v. 11, n. 5-6, p. 365-373, 2001.

TUBACH, F. *et al.* Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective french research axed on tolerance of biotherapies registry. **Arthritis Rheum.**, v. 60, n. 7, p. 1884 – 1894, 2009.

TUGWELL, P. *et al.* Efficacy and toxicity of old and new disease modifying antirheumatic drugs. **Ann Rheum Dis.**, v. 59, suppl 1, p. i32-i35.

TURESSON, C. *et al.* Occurrence of extra-articular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. **J Rheumatol.**, v. 29, n. 1, p. 62-67, 2002.

TURESSON, C.; MATESSON, E. L. Vasculitis in rheumatoid arthritis. **Curr Opin Rheumatol.**, v. 21, n. 1, p. 35-40, 2009.

_____. Genetics of rheumatoid arthritis. **Mayo Clin Proc.**, v. 81, n. 1, p. 94-101, 2006.

UGÁ, M. A. D. Financiamento do Sistema de Saúde Brasileiro. In: **Jornada de Economia da Saúde**, 4., 2008, Salvador. Palestra via Internet. Disponível em: <www.abresbrasil.org.br/pdf/ivjornadaabres12.pdf>. Acesso em: 31 jul. 2010.

VALENTIM, J. **Avaliações econômicas de programas de vacinação**: as estimativas de custos em intervenções preventivas. 2009. 196 p. Dissertação [Doutorado em Medicina Preventiva] – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

VAN DE PUTTE, L. B. *et al.* Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. **Ann Rheum Dis.**, v. 63, n. 5, p. 508-516, 2004.

_____. *et al.* Efficacy e safety of the fully human anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody adalimumab (D2E7) in DMARD refractory patients with rheumatoid arthritis: a 12 week, phase II study. **Ann Rheum Dis.**, v.62, n. 12, p. 1168-77, 2003.

VAN DEN HOUT, W. B. The value of productivity: human-capital versus friction-cost method. **Ann Rheum Dis.**, v. 69, suppl. 1, p. i89-91, 2010.

VAN RIEL, P. L. *et al.* Leflunomide: a manageable safety profile. **J Rheumatol.**, v. 71, p. 21-25, 2004.

VAN VOLLENHOVEN, R. F. Sex differences in rheumatoid arthritis: more than meets the eye... **BMC Med.**, v. 30, p. 7-12, 2009.

_____. Switching between biological agents. **Clin Exp Rheumatol.**, v. 22, n. 5, suppl. 35, p. S115-21, 2004.

VAN VOLLENHOVEN, R. F. *et al.* Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in

patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial): 1-year results of a randomised trial. **Lancet**, v. 374, n. 9688, p. 459-466, 2009.

_____. *et al.* Treatment with infliximab (Remicade) when etanercept (Enbrel) has failed or vice versa: data from the STURE registry showing that switching tumour necrosis factor alpha blockers can make sense. **Ann Rheum Dis.**, v. 62, n. 12, p. 1195-1198, 2003.

VENABLES, P. J. W.; MAINI, R. N. Clinical features of rheumatoid arthritis. In: Greene, J. M. (Ed). **UpToDate**. 16.1 ed. Maini RN: UpToDate, 2008.

VERSTAPPEN, S. M. *et al.* Determinants of direct costs in Dutch rheumatoid arthritis patients. **Ann Rheum Dis.**, v. 63, n. 7, p. 817-824, 2004.

VILLAR, F. A. Evaluación económica aplicada a los medicamentos: características y metodología. In: SACRISTÁN DEL CASTILHO, J. A.; BADIA, X.; ROVIRA, J. **Farmacoeconomía**: evaluación económica de medicamentos. Madrid: Editores Médicos, 1995. 301p.

VON DER SCHULENBURG, J. M. G.; HOFFMANN, C. Review of European guidelines for economic evaluation of medical technologies and pharmaceuticals. **HEPAC.**, v. 1, n. 1, p. 2-8, 2000.

WALLIT, B. *et al.* Effects of postmenopausal hormone therapy on rheumatoid arthritis: the women's health initiative randomized controlled trials. **Arthritis Rheum.**, v. 59, n. 3, p. 302-10, 2008.

WALSH, C.A., *et al.* Quality of life e economic impact of switching from established infliximab therapy to adalimumab in patients with rheumatoid arthritis. **Rheumatology**, v. 46, n.7, p. 1148-1152, 2007.

WARSI, A. *et al.* Arthritis self-management education programs: a meta-analysis of the effect on pain and disability. **Arthritis Rheum.**, v. 48, n. 8, p. 2207-2213, 2003.

WATSON, D. J. *et al.* Gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor rofecoxib compared with nonselective COX-1 and COX-2 inhibitors in osteoarthritis. **Arch Intern Med.**, v. 160, n. 19, p. 2998-3003, 2000.

WEINBLATT, M. E *et al.* Selective costimulation modulation using abatacept in patients with active rheumatoid arthritis while receiving etanercept: a randomised clinical trial. **Ann Rheum Dis.**, v. 66, n. 2, p. 228-34, 2007.

_____. *et al.* Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: A one-year randomized, placebo-controlled study. **Arthritis Rheum.**, v. 54, n. 9, p. 2807-2816, 2006.

_____. *et al.* Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. **Arthritis Rheum.**, v. 48, n. 1, p. 35-45, 2003.

_____. *et al.* Sulfasalazine treatment for rheumatoid arthritis: a metaanalysis of 15 randomized trials. **J Rheumatol.**, v. 26, n. 10, p. 2123-2130, 1999.

_____. *et al.*, Methotrexate in rheumatoid arthritis. A five-year prospective multicenter study. **Arthritis Rheum.**, v. 37, n. 10, p. 1492-1498, 1994.

WELLS, G. *et al.* Responsiveness of patient reported outcomes including fatigue, sleep quality, activity limitation, and quality of life following treatment with abatacept for rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis.**, v. 67, n. 2, p. 260-265, 2008.

WELSING, P. M. J. *et al.* Quality of life and costs for different treatment strategies for rheumatoid arthritis. **Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.**, v. 5, n. 4, p. 395-410, 2005.

WESTHOVENS, R. *et al.* The safety of infliximab, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities: a large, randomized, placebo-controlled trial. **Arthritis Rheum.**, v. 54, n. 4, p. 1075-1086, 2006.

WIENECKE, T.; GOTZSCHE, P. C. Paracetamol versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs for rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews. *In: The Cochrane Library*, n. 4, Art. No. CD003789, 2004.

WIENS, A. *et al.* Meta-analysis of the Efficacy and Safety of Adalimumab, Etanercept, and Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. **Pharmacotherapy**, v. 30, p. 339-353, 2010.

WIENS, A. *et al.* A Systematic Review and Meta-analysis of the Efficacy and Safety of Etanercept for Treating Rheumatoid Arthritis. **Scand J Rheumatol.**, v. 70, p. 337-344, 2009.

WILDER, R. L. *et al.* Localization in rats of genetic loci regulating susceptibility to experimental erosive arthritis and related autoimmune diseases. **Transplant Proc.**, v. 31, p. 1585–8, 1999.

WILLIAMS, C. Using medications appropriately in older adults. **Am Fam Physician.**, v. 66, n. 10, p. 1917- 1924, 2002.

WOLFE, F.; MICHAUD, K. The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy on the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis in 19,562 patients during 89,710 person-years of observation. **Arthritis Rheum**, v. 56, n. 5, p. 1433-1439, 2007.

WONG, M., *et al.* TNF-alpha blockade in human diseases: mechanisms e future directions. **Clin Immunol**, v.126, n. 2, p.121-36, 2008.

YOUNG, A.; KODURI, G. Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. **Best Pract Res Clin Rheumatol.**, v. 21, n. 5, p. 907 – 27, 2007.

ZIMINSKI, C. M.; NICHOLS, L. A. History and Physical Assessment. *In*: BARLETT, S. J. **Clinical care in the rheumatic diseases**. 3. ed. Atlanta: Association of Rheumatology Health Professionals, 2006, p. 27-33.

ZINTZARAS, E. *et al.* Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of dosage regimens. **Clin Ther.**, v. 30, n. 11, p. 1939-55, 2008.

10 APÊNDICES

APÊNDICE A: Artigo submetido à publicação na Revista Brasileira de Reumatologia.

Potenciais interações medicamentosas em pacientes com artrite reumatóide.

Fabíola Bagatini¹, Carine Raquel Blatt², Gabriela Maliska³, Gunter Voges Trespach³, Ivânio Alves Pereira⁴, Adriana Fontes Zimmermann⁵, Bernd Heinrich Storb⁶, Marení Rocha Farias⁷

¹Mestranda em Farmácia, UFSC.

²Doutoranda em Farmácia, UFSC.

³Graduandos do Curso de Farmácia, UFSC.

⁴Chefe do Núcleo de Reumatologia, UFSC.

⁵Médico-Assistente do Núcleo de Reumatologia, UFSC.

⁶Pesquisador Colaborador.

⁷Professora do Curso de Pós Graduação em Farmácia, UFSC.

Endereço para Correspondência:

Marení Rocha Farias
Universidade Federal de Santa Catarina
Departamento de Ciências Farmacêuticas
Campus Universitário - Trindade
CEP-88040-970, Florianópolis, SC, Brasil
Telefone: 55 48 3721-9567
Email: marenif@yahoo.com.br

*Ausência de conflito de interesses entre os autores deste artigo

RESUMO:

O termo polifarmácia, ou seja, a utilização concomitante de múltiplos fármacos pelo mesmo indivíduo, vem sendo amplamente associado a pacientes institucionalizados e idosos, no entanto pode ocorrer em grupos de pacientes portadores de doenças crônicas como a artrite reumatóide (AR). Sendo assim, este trabalho tem como objetivo quantificar a polifarmácia em um grupo de pacientes com AR e realizar um levantamento sobre o risco de potenciais interações indesejáveis entre os medicamentos utilizados no manejo dessa doença e fármacos utilizados para enfermidades não-crônicas. Realizou-se um estudo de coorte com 103 pacientes portadores de AR, atendidos no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica/MS, Florianópolis/SC. Os pacientes foram acompanhados mensalmente, por meio de fichas de acompanhamento. As interações medicamentosas foram identificadas pelo *Drugdex System - Thomson Micromedex® - Interactions*. Foi observada a presença de polifarmácia em 95,1% dos pacientes e a existência de 19 potenciais interações indesejáveis entre os medicamentos utilizados por 74 pacientes, em média $3,0 \pm 1,2$ interações/paciente. Todas as potenciais interações estavam relacionadas ao metotrexato. O omeprazol foi o principal representante, correspondendo a 29,3% delas, seguido pelo diclofenaco sódico (17,6%) e pela dipirona sódica (13,2%). Considerando que este estudo confirma que a polifarmácia é uma prática comum na terapêutica dos pacientes portadores de AR, maior vigilância acerca de efeitos adversos ou de redução da efetividade de determinados fármacos devido as suas interações farmacológicas deve ser realizada.

Palavras-chave: artrite reumatóide, polifarmácia, interações medicamentosas

Introdução

A artrite reumatóide (AR) é uma doença inflamatória crônica, de caráter auto-imune, caracterizada por acometimento poliarticular simétrico progressivo e, em alguns casos, sintomas extra-articulares^{1,2}.

Estima-se que 0,5 a 1% da população mundial é acometida pela AR, sendo que as mulheres são de três a quatro vezes mais afetadas do que os homens^{3,4}.

A terapêutica ideal varia de acordo com características individuais do paciente, como o estágio da doença, sua atividade e gravidade, bem como a resposta a regimes prévios de tratamento^{5,6}. Existem disponíveis, atualmente, cinco classes de medicamentos que beneficiam pacientes com AR: analgésicos, anti-inflamatórios não-esteróides, corticosteróides, drogas modificadoras do curso da doença (DMCDs) e agentes biológicos.

Devido às comorbidades mais prevalentes com ao avanço da idade e a outros fatores de risco, como dislipidemias, diabetes melito, hipertensão, obesidade e osteoporose⁷, a prescrição simultânea de medicamentos é frequente. Em paralelo, há também a utilização de medicamentos para tratamentos sintomáticos e/ou a automedicação que podem incrementar ainda mais a quantidade de medicamentos utilizados.

A polifarmácia merece atenção especial, pois medicamentos são substâncias químicas que podem interagir entre si, com nutrientes ou agentes químicos ambientais e desencadear respostas indesejadas ou iatrogênicas^{8,9}. Embora não exista um consenso sobre qual número expresse polifarmácia, muitos autores a definem como a presença de seis ou mais fármacos em associação ou como a administração de um maior número de medicamentos do que os clinicamente indicados^{10,11}.

O termo polifarmácia vem sendo amplamente associado a pacientes institucionalizados e idosos, no entanto pode ocorrer em outros grupos de pacientes portadores de doenças crônicas, como a AR. Sendo assim, este trabalho tem como objetivo quantificar a polifarmácia nesse grupo de pacientes e realizar um levantamento sobre o risco de potenciais interações indesejáveis entre medicamentos utilizados no manejo da AR e aqueles utilizados para o tratamento enfermidades não-crônicas.

Metodologia

Os dados apresentados foram obtidos a partir de um estudo de coorte de pacientes portadores de AR, atendidos por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica/MS, na Farmácia Escola UFSC/PMF, em Florianópolis/SC, no período agosto de 2008 a fevereiro de 2010.

A amostra foi constituída por pacientes adultos de ambos os sexos, portadores de AR, residentes no município de Florianópolis e cadastrados no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica/MS para receber os medicamentos adalimumabe, infliximabe, etanercepte (agentes biológicos) e leflunomida (DMCD).

Foram excluídos os pacientes que não quiseram ou não puderam participar da pesquisa (20) e considerados como perdas aqueles que não assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (4), os que abandonaram o estudo (8) e os óbitos (1), totalizando uma amostra de 103 pacientes. O período de acompanhamento total incluiu 1 mês de avaliação inicial e o seguimento mensal por 13 meses.

A coleta de dados foi realizada pela autora principal por meio de entrevistas mensais com os pacientes, no momento da dispensação dos medicamentos, utilizando como instrumento fichas de acompanhamento, previamente validadas. As variáveis coletadas foram: sexo, idade, medicamentos utilizados no tratamento da AR e outros medicamentos utilizados durante o período de estudo com ou sem prescrição médica.

Considerando o número máximo de associações utilizadas pelos pacientes, classificou-se com presença ou não de polifarmácia. Neste estudo, polifarmácia foi definida como a presença de seis ou mais fármacos em associação, não importando o tempo de duração. Medicamentos de uso tópico, formulações caseiras e soluções oftálmicas não foram incluídos nesta avaliação.

Foram selecionados os fármacos utilizados no tratamento de enfermidades não-crônicas para avaliar possíveis interações medicamentosas entre eles e os medicamentos empregados no tratamento da AR.

Os medicamentos utilizados no tratamento de enfermidades não-crônicas foram aqueles utilizados pelos pacientes durante qualquer período do estudo e que não possuíam indicação para

utilização em doenças crônicas. Os medicamentos empregados no tratamento sintomático da AR foram incluídos no grupo de fármacos de enfermidades não-crônicas.

Os medicamentos selecionados foram categorizados conforme a Classificação Anatômica-Terapêutica-Clínica (ATC)¹² e verificou-se os grupos terapêuticos e os medicamentos mais utilizados pelos pacientes, para patologias não-crônicas, durante o período de acompanhamento.

A classificação ATC é uma classificação internacional recomendada pela Organização Mundial de Saúde que consiste em classificar os fármacos em diferentes grupos e subgrupos (níveis), de acordo com o órgão ou sistema sobre o qual atuam e segundo as suas propriedades químicas, farmacológicas e terapêuticas, podendo os subgrupos chegar até ao quinto nível que corresponde a substância ativa propriamente dita¹².

Foram utilizadas as monografias dos fármacos da base de dados *Drugdex System - Thomson Micromedex® - Interactions*¹³ para verificar o registro de possíveis interações entre os medicamentos destacados anteriormente.

Verificou-se a associação entre a presença de potenciais interações com as variáveis sexo, faixa etária, presença de polifarmácia e esquema terapêutico que incluiu o metotrexato, utilizando os testes estatísticos do Qui-quadrado (χ^2) e o Teste de Fisher (*Fisher Exact Test*), com intervalo de confiança de 95%.

As associações que apresentaram potencial de interação foram classificadas e apresentadas de acordo com a gravidade (contra-indicadas, maiores, moderadas, menores), documentação disponível (excelente, boa, moderada e sem documentação) e início do efeito (rápido, demorado e não especificado), conforme a mesma base de dados.

Quanto à gravidade, as interações foram classificadas em: *contra-indicada*, quando a administração concomitante dos fármacos não é recomendada, *maior*, quando apresentam ameaça à vida e requerem intervenção médica imediata, *moderada*, quando há piora no quadro clínico do paciente, havendo necessidade de alteração da terapia medicamentosa instituída, *menor*, quando o paciente apresenta alteração no quadro clínico, porém, não exige modificações da terapia medicamentosa¹³.

Quanto às evidências científicas disponíveis, as interações medicamentosas foram classificadas em *excelente*, quando há ensaios clínicos controlados comprovando a existência da interação medicamentosa, *boa*, quando há documentação da interação, porém faltam ensaios clínicos controlados, *regular*, quando a documentação que comprove a interação é escassa, no entanto há considerações farmacológicas para ocorrência da interação, *desconhecida* quando não existe documentação na literatura que comprove tal interação medicamentosa¹³.

Em relação, ao tempo previsto para o início dos efeitos adversos, as interações foram classificadas em: *rápida*, quando os eventos adversos da interação ocorrem com menos de 24 horas, *lenta*, quando os seus eventos adversos não surgem com menos de 24 horas, *não especificada*, quando não está documentado na literatura o tempo de início do surgimento dos eventos adversos após a administração simultânea dos fármacos¹³.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina, sob o parecer nº 103/2008.

Resultados

O sexo feminino representou 89,7% dos pacientes e a faixa etária variou entre 22-83 anos, com mediana de 57,4 anos e média de $56,9 \pm 13,1$.

Na Figura 1 são apresentados os esquemas terapêuticos utilizados pelos pacientes nos tempos 0, 4, 8 e 13 meses de estudo. Predominaram as combinações de DMCDs (49%, 44%, 39% e 36%, em T0, T4, T8 e T12, respectivamente) e entre DMCD e agentes biológicos (35%, 37%, 35% e 35% em T0, T4, T8 e T12, respectivamente), sendo que o metotrexato esteve associado em aproximadamente 60% dos esquemas terapêuticos. Ao longo do estudo observou-se uma diminuição da associação entre DMCDs e aumento do uso de um agente biológico isolado (de 3% em T0 para 8% em T12) e de DMCD isoladamente (de 15% em T0 para 24% em T12).

A associação entre os medicamentos leflunomida e metotrexato foi o esquema terapêutico predominante em todos os períodos da pesquisa.

A presença de polifarmácia foi verificada em 95,1% dos pacientes (Tabela 1). O número médio mínimo de medicamentos associados por paciente foi $7,5 \pm 3,2$ e o número médio máximo $12,2 \pm 4,1$.

Entre os medicamentos utilizados pelos pacientes acompanhados, foram selecionados para a avaliação do risco de interação apenas os medicamentos utilizados no tratamento de enfermidades não-crônicas, correspondentes a 105 substâncias ativas diferentes e 19 grupos terapêuticos.

A Figura 2 apresenta a frequência percentual dos grupos terapêuticos, utilizados no tratamento de enfermidades não-crônicas, durante o período de estudo. Tratando-se de pacientes portadores de AR, os grupos terapêuticos que apresentaram maior frequência foram os anti-inflamatórios (17,6%), analgésicos (17,6%) e corticosteróides (15,8%). Para estes grupos, os fármacos mais utilizados foram respectivamente: diclofenaco sódico (36,4%), paracetamol (43,2%) e a prednisona (72,3%).

Na literatura consultada, foram encontradas evidências de 19 potenciais interações, todas relacionadas ao metotrexato (Quadro 1). As associações medicamentosas que apresentaram potenciais interações foram utilizadas por 74 pacientes, totalizando 205 potenciais interações, uma média de $3,0 \pm 1,2$ potenciais interações por paciente. Nove pacientes apresentaram apenas uma potencial interação (Quadro 2).

A literatura aponta, ainda 3 potenciais interações medicamentosas referentes ao difosfato de cloroquina e outras 4 relacionadas ao metotrexato, sendo que nenhum paciente do estudo relatou utilizar tais associações.

A Tabela 2 mostra que, entre as variáveis analisadas, houve apenas correlação positiva entre a presença de polifarmácia e a existência de interações medicamentosas.

O omeprazol foi o principal representante para o risco de potenciais interações medicamentosas identificadas no estudo correspondendo a 29,3% delas, seguido pelo diclofenaco sódico com 17,6% e pela dipirona sódica com 13,2%.

Em relação à classificação das potenciais interações identificadas no estudo, 78,9% delas foram classificadas como *maiores*, 21,0%

apresentaram documentação *regular* e 21,0% o início dos efeitos adversos é *rápido*.

Discussão

Este estudo visa fornecer informações farmacoepidemiológicas sobre a incidência de potenciais interações medicamentosas em pacientes com AR, já que, no Brasil, há escassez deste tipo de registro, principalmente neste grupo específico de pacientes e de fármacos.

Estudos têm demonstrado que combinações de DMCDs são mais efetivas do que a monoterapia^{14,15,16} assim como, os agentes biológicos são mais efetivos quando combinados aos DMCDs, em particular o metotrexato^{17,18,19}, o que justifica a estratégia de combinação de DMCDs ou biológicos encontrada na maior parte dos pacientes deste estudo.

O número médio mínimo de medicamentos utilizados por paciente neste estudo foi $7,5 \pm 3,2$ e o número médio máximo $12,2 \pm 4,1$. Em um inquérito realizado sobre a utilização de medicamentos por idosos aposentados, a média de medicamentos utilizados foi $4,1 \pm 3,0$ ²⁰. Já Loyola Filho e colaboradores²¹, em 2006, descreveram a prevalência do consumo de medicamentos em 1.598 idosos e o número médio de medicamentos consumidos foi igual a 2,18.

A média de medicamentos utilizados e a freqüência de polifarmácia em nosso estudo foram superiores aos valores encontrados em outros estudos nacionais^{22,23}, porém, os estudos sobre utilização de medicamentos e o termo polifarmácia, comumente, estão associados a pacientes institucionalizados e/ou a pacientes idosos, dificultando a comparação dos resultados obtidos a estudos já realizados

Segundo Prybys e colaboradores²⁴, (2002), em pacientes idosos, o risco de eventos adversos, incluindo interações medicamentosas, aumenta em 13% com o uso de dois medicamentos, em 58% quando este número aumenta para cinco, elevando-se para 82% nos casos em que são consumidos sete ou mais medicamentos.

A polifarmácia esta associada ao aumento do risco e da gravidade das reações adversas, de precipitar interações medicamentosas, de causar toxicidade cumulativa, de ocasionar erros durante a administração da medicação e de reduzir a adesão ao

tratamento. Assim, esta se relaciona diretamente aos custos assistenciais, que incluem medicamentos e as repercussões advindas desse uso, como custos de consulta a especialistas, atendimento de emergência e de internação hospitalar^{22,25}.

Os grupos terapêuticos que apresentaram maior frequência foram os anti-inflamatórios (17,6%), analgésicos (17,6%) e corticosteróides (15,8%). Estes grupos e seus representantes são utilizados no tratamento da AR, podendo ainda, nos casos mais graves, serem administrados em doses plenas^{6,26}, explicando a maior frequência encontrada.

É necessário destacar que neste estudo a detecção de potenciais interações medicamentosas foi baseada em uma ferramenta computacional, incluída na base de dados *Drugdex System - Thomson Micromedex*^{®13}, que não é capaz de considerar aspectos relacionados ao paciente, as doses, sequência e horário da administração dos medicamentos, podendo superestimar a incidência e o risco de potenciais interações medicamentosas.

Todas as potenciais interações medicamentosas, encontradas neste estudo, estavam relacionadas ao metotrexato. Não foram encontrados, na literatura consultada, registros de potenciais interações entre os medicamentos utilizados no manejo da AR: abatacepte, adalimumabe, etanercepte, infliximabe, leflunomida e sulfato de hidroxicloroquina e os fármacos selecionados^{13,27,28}.

O metotrexato é a terapia inicial mais utilizada em pacientes com AR, exceto em pacientes com doença hepática²⁶. Apesar de possuir ótimos perfis de eficácia e tolerabilidade, aliados ao baixo custo²⁹, apresenta potencial de interação com outros medicamentos podendo resultar em toxicidade.

No total, foram observados 19 tipos de potenciais interações com o metotrexato, sendo 15 delas classificadas como *maiores* e 4 como *moderadas*, demonstrando o cuidado que deve ser tomado, tanto na prescrição, quanto na dispensação de outros medicamentos aos pacientes que utilizam metotrexato em seus esquemas terapêuticos, bem como, a necessidade de orientação ao paciente em relação à automedicação.

As interações relacionadas ao metotrexato e classificadas como maiores podem resultar em um aumento das concentrações plasmáticas do seu metabólito ativo, potencializando seus efeitos

adversos que incluem leucopenia, trombocitopenia, anemia, hepatotoxicidade, nefrotoxicidade e ulcerações em mucosas^{1,13,27,28}.

Verificou-se aumento das concentrações séricas do metotrexato, com sinais e sintomas de toxicidade, quando co-administrado a uma variedade de penicilinas, incluindo amoxicilina, benzilpenicilina, mezlocilina, piperacilina entre outras^{30,31}. Devido à semelhança estrutural entre as penicilinas e o metotrexato, pode ocorrer uma inibição competitiva da secreção tubular do metotrexato, aumentando seu tempo de meia-vida^{28,32,33}.

Segundo o *Drugdex System - Thomson Micromedex*^{®13}, as tetraciclina, assim como outros antibióticos orais, podem reduzir a efetividade do metotrexato por diminuir sua absorção intestinal ou interferir na circulação enteropática, inibindo a flora intestinal e suprimindo o metabolismo do fármaco pelas bactérias. Entretanto, outros autores acreditam que as tetraciclina podem, assim como seus derivados, aumentar as concentrações séricas do metotrexato^{27,34,35}.

A associação de metotrexato, em altas doses, à doxiciclina pode resultar em toxicidade gastrointestinal e hematológica³⁴. O mecanismo de interação ainda permanece desconhecido, mas acredita-se que esteja relacionado ao deslocamento do metotrexato dos seus sítios de ligação em proteínas plasmáticas, competição pela secreção tubular renal ou inibição da síntese renal de prostaglandinas^{13,27,34,35}.

Não foram encontrados registros de potenciais interações entre a minociclina e o metotrexato, mas por se tratar de um derivado da tetraciclina, sugere-se que sua associação ao metotrexato seja monitorada.

Pancitopenia e mielotoxicidade foram observadas após a administração concomitante de metotrexato e sulfametoxazol + trimetoprima^{36,37,38}. A literatura sugere que há dois mecanismos de interação: 1) as sulfonamidas podem deslocar o metotrexato de seu sítio de ligação às proteínas plasmáticas ou reduzir sua excreção renal, 2) inibição aditiva da enzima diidrofolato redutase pelo metotrexato e trimetoprima^{36,39}.

Além de pancitopenia e mielotoxicidade, esta associação pode elevar o risco de anemia megaloblástica devido à capacidade do metotrexato e das sulfonamidas produzirem uma deficiência de folato através da supressão da enzima diidrofolato redutase^{1,13,27,28}.

O uso concomitante de metotrexato e ciprofloxacino pode resultar em um aumento nas concentrações plasmáticas de metotrexato devido à inibição do transporte tubular renal de metotrexato provocada pelo ciprofloxacino^{1,13,27,28}. Há dois casos relatados de grave toxicidade, desta maneira a associação em altas doses de metotrexato e ciprofloxacino deve ser evitada⁴⁰.

O metotrexato e os AINEs, em associação, podem causar uma série de complicações, incluindo toxicidade hematológica e gastrointestinal severa^{13,35}. Além disso, em pacientes com disfunções renais pré-existentes (ou disfunções renais induzidas por AINEs) potencializa-se o risco de desenvolver reações adversas^{13,27,28}. Esta interação pode ocorrer através de quatro diferentes mecanismos: 1) competição entre o metotrexato e AINEs pela secreção tubular renal, 2) deslocamento do metotrexato, ou de seu metabólito ativo, do sítio de ligação às proteínas plasmáticas, 3) redução do metabolismo hepático do metotrexato pelos AINEs, 4) os AINEs inibem a síntese de prostaglandinas (vasoconstritor dos capilares renais), que resultará na diminuição do fluxo sanguíneo renal e, conseqüentemente, a filtração glomerular do metotrexato^{41,42}.

Alguns estudos demonstraram que a co-administração de metotrexato, piroxicam, naproxeno, cetoprofeno e ibuprofeno, em pacientes portadores de AR não afetou o perfil farmacocinético do metotrexato^{43,44}.

Apesar da administração concomitante de AINEs e metotrexato ter o potencial de causar toxicidade severa, em baixas doses esta associação é considerada bem tolerada, mas deve-se sempre monitorar estritamente o aparecimento de efeitos adversos graves^{13,35}.

Ainda que a dipirona sódica e o ácido acetilsalicílico sejam classificados como analgésicos, conforme a Classificação ATC, na literatura consultada, seus mecanismos de interação com o metotrexato são comparados com o mecanismo geral dos AINEs^{13,27,28,45,46}.

O principal representante das potenciais interações medicamentosas identificadas foi o omeprazol, correspondendo a 29,3% das interações. Sua interação foi classificada como maior e o início dos efeitos adversos são rápidos. A utilização concomitante de metotrexato com omeprazol pode aumentar o risco de toxicidade do primeiro^{13,27,28,47}, pois conforme Suzuki e colaboradores, a co-

administração de inibidores da bomba de prótons pode retardar a excreção de metotrexato e potencializar seus efeitos adversos⁴⁸. As concentrações séricas diminuem rapidamente após a interrupção do uso do omeprazol^{13,27,28,47}. Por isso, pacientes que fazem uso dessa associação devem fazer um estrito monitoramento para evitar possíveis danos resultantes da alta concentração de metotrexato no organismo^{13,27,28}.

O que torna a interação entre o pantoprazol e o metotrexato menos grave é o grau de ativação do pantoprazol, segundo o pH do meio. Com um pH de aproximadamente 5, como encontrado nos túbulos renais, o pantoprazol é menos ativo que o omeprazol, inibindo com menor intensidade a secreção tubular do metotrexato⁴⁹.

Um ensaio duplo-cego, placebo-controlado, contendo 15 pacientes asmáticos adultos, foi realizado para observar os efeitos do uso concomitante da teofilina e do metotrexato. Oito pacientes receberam metotrexato e sete receberam placebo durante 6 semanas. Após as 6 semanas a excreção da teofilina reduziu de 48 à 38.9 mL/hr/kg em pacientes tratados com metotrexato. As concentrações séricas de teofilina devem ser monitoradas quando o metotrexato for introduzido, descontinuado ou alterado^{13,50}.

Os portadores de AR são submetidos a protocolos de tratamento com múltiplos medicamentos e por tempo prolongado, fatores importantes, que quando combinados podem contribuir para a ocorrência de reações adversas e interações medicamentosas indesejáveis, podendo agravar o quadro fisiopatológico já instalado e/ou exigir a suspensão ou troca do esquema terapêutico.

É muito importante ressaltar a necessidade da avaliação do risco-benefício de cada associação medicamentosa, bem como a adoção de medidas que possam reduzir os efeitos negativos, como troca de horário de administração dos medicamentos e monitoramento dos efeitos adversos relacionados à associação medicamentosa.

A prática da automedicação é uma característica comum entre os pacientes portadores de AR, principalmente na busca pelo controle da dor, expondo-os a um maior risco de interações medicamentosas, efeitos adversos e toxicidade, pois o grupo terapêutico que apresentou maior potencial de interação com os medicamentos utilizados no tratamento da AR foram os anti-inflamatórios.

Recomenda-se que para os pacientes com AR, equipes multidisciplinares, seguimento farmacoterapêutico e educação dos pacientes quanto à prática da automedicação poderiam minimizar ou prevenir o risco potencial de reações adversas e interações medicamentosas, contribuindo para o uso racional desses medicamentos e a melhoria das condições de saúde destes pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Pinto MRC, Miguel RCC, Rezende GG. Rheumatoid arthritis treatment. *Rev Bras Reumatol* 2006; 46(3):219-23.
2. Venables PJW, Maini RN. Clinical features of rheumatoid arthritis. In: Greene JM, editor. *UpToDate* 161ª ed. Maini RN: *UpToDate*; 2008.
3. Senna ER, De Barros AL, Silva EO, Costa IF, Pereira LV, Ciconelli RM *et al*. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. *J Rheumatol* 2004; 31:594-597.
4. Organização Mundial de Saúde (OMS), 2009. Disponível em <http://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/>. [Acesso em 28 de agosto de 2009].
5. Harris Jr ED. Clinical Features of Rheumatoid Arthritis. In: Harris Jr ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sargent JS, Ruddy S *et al*, editors. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2005:1043-1100.
6. BRASIL. Portaria SCTIE nº 66 de 06 de novembro de 2006. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – AR. *Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 06 de novembro de 2006*.
7. Torigoe DY, Laurindo IMM. AR e Doenças Cardiovasculares *Rev Bras Reum* 2006; 46(1): 60-66.
8. Secoli SR. Interações medicamentosas: fundamentos para a prática clínica da enfermagem. *Rev Esc Enfermagem USP* 2001; 35(1):26-32.
9. Souza PM, Santos-Neto LL, Kusano LTE, Pereira MG. Diagnóstico e controle da polifarmácia no idoso. *Rev Saúde Pública* 2007; 41(6):1049-1053.
10. Steinman MA, Rosenthal GE, Landefeld CS, Bertenthal D, Sen S, Kaboli PJ. Conflicts and concordance between measures of medication prescribing quality. *Med Care* 2007; 45(1):95-99.

11. Bushardt RL, Massey EB, Simpson TW, Ariail JC, Simpson KN. Polypharmacy: misleading, but manageable. *Clin Interv Aging* 2008; 3(2):383-389.
12. Organização Mundial de Saúde (OMS), 2010. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Disponível em http://www.whooc.no/atc_ddd_index. [Acesso em 10 de janeiro de 2010].
13. Drugdex System. Greenwood Village: Thomson Micromedex® Healthcare Series 20: Interactions, 2010. Disponível em <http://periodicoscapesgovbr>. [Acesso em 28 de janeiro de 2010].
14. Pincus T, O'dell JR, Kremer JM. Combination therapy with multiple disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a preventive strategy. *Ann Intern Med* 1999; 131(10):768-774.
15. Gabriel SE, Tugwell P, Drummond M. Progress towards an OMERACT-ILAR guideline for economic evaluations in rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 370-373.
16. Lee SS, Park YW, Park JJ, Kang YM, Nam EJ, Kim SI *et al*. Combination treatment with leflunomide and methotrexate for patients with active rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2009; 38(1):11-14.
17. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA *et al*. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48(1):35-45.
18. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R *et al*. The PREMIER Study A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum*. 2006; 54: 26-37.
19. van Vollenhoven RF, Ernestam S, Geborek P, Petersson IF, Cöster L, Waltbrand E *et al*. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial): 1-year results of a randomised trial. *Lancet* 2009; 374(9688):459-466.

20. Ribeiro AQ, Rozenfeld S, Klein CH, Cesar CC, Acurcio FA. Inquérito sobre uso de medicamentos por idosos aposentados, Belo Horizonte, MG. *Rev Saúde Pública* 2008; 42(4):724-732.
21. Loyola-Filho AI, Uchoa E, Costa-Lima MF. Estudo epidemiológico de base populacional sobre uso de medicamentos entre idosos na Região Metropolitana de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. *Cad Saúde Pública* 2006; 22(12):2657-2667.
22. Carvalho MFC. A Polifarmácia em idosos no município de São Paulo – Estudo SABE - Saúde, Bem-estar e Envelhecimento São Paulo – SP [dissertação de mestrado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo; 2007.
23. Flores LM, Mengue SS. Uso de medicamentos por idosos em região do sul do Brasil. *Rev Saúde Pública* 2005; 39(6).
24. Prybys KM, Melville K, Hanna J, Gee A, Chyka P. Polypharmacy in the elderly: clinical challenges in emergency practice: part 1 overview, etiology, and drug interactions. *Emerg Med Rep* 2002; 23(8):145-53.
25. Secoli SR. Polifarmácia: interações e reações adversas no uso de medicamentos por idosos. *Rev Bras Enferm* 2010; 63(1):136-140.
26. Harris DE, Schur PH, Maini RN. Overview of the management of rheumatoid arthritis. In: Rose BD, editor. *UpToDate* 141ª ed. Wellelsey: UpToDate; 2006.
27. Stockley's IH. *Drug interactions*. 6ª ed. London: Pharmaceutical Press; 2002.
28. Tatro DS, editor. *Drug interaction facts*. St. Louis: Facts and Comparisons; 2004.
29. Sokka T, Pincus T. Ascendancy of weekly low-dose methotrexate in usual care of rheumatoid arthritis from 1980 to 2004 at two sites in Finland and the United States. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47:1543–1547.
30. Dean R, Nachman J, Lorenzana NA. Possible methotrexate-mezlocillin interaction. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1992; 14:88-92.
31. Ronchera CL, Hernandez T, Peris JE, Torres F, Granero L, Jiménez NV *et al*. Pharmacokinetic interaction between high-dose methotrexate and amoxicillin. *Ther Drug Monit* 1993; 15:375-379.
32. Sathi N, Ackah J, Dawson J. Methotrexate induce neutropenia associated with coprescription of penicillins: serious and under-reported? *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44(8):1051-1055.

33. Sathi N, Dawson J. Methotrexate-induced pancytopenia associated with co-prescription of penicillin and trimethoprim. *Clin Rheumatol* 2007; 26(1):134-5.
34. Tortajada-Ituren JJ, Ordovas-Baines JP, Liopis-Salvia P, Jiménez-Torres NV. High-dose methotrexate-doxycycline interaction. *Ann Pharmacother* 1999; 33:804-808.
35. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. *Drug Information Handbook*. 17th ed. Hudson: Lexi-Comp; 2008.
36. Thomas MH, Gutterman LA. Methotrexate toxicity in a patient receiving trimethoprim-sulfamethoxazole. *J Rheumatol* 1986; 13:440-441.
37. Maricic M, Davis M, Gall EP. Megaloblastic pancytopenia in a patient receiving concurrent methotrexate and trimethoprim-sulfamethoxazole treatment. *Arthritis Rheum* 1986; 29:133-135.
38. Steurer A, Gumpel JM. Methotrexate and trimethoprim: a fatal interaction (letter). *Br J Rheumatol* 1998; 37:105-106.
39. Groenendal H, Rampen FHJ. Methotrexate and trimethoprim-sulphamethoxazole—a potentially hazardous combination. *Clin Exp Dermatol* 1990; 15:358-360.
40. Dalle JH, Auvrignon A, Vassal G, Leverger G. Interaction between methotrexate and ciprofloxacin. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24(4):321-322.
41. Chan A, Ko Y, Wong CM. Clinically Significant Drug-Drug Interactions Between Oral Anticancer Agents and Nonanticancer Agents: Profiling and Comparison of Two Drug Compendia. *Ann Pharmacother* 2008; 42(12):1737-1748.
42. Maeda A, Tsuruoka S, Kanai Y, Endou H, Saito K, Miyamoto E et al. Evaluation of the interaction between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and methotrexate using human organic anion transporter 3-transfected cells. *Eur J Pharmacol* 2008; 596:166–172.
43. Tracy TS, Worster T, Bradley JD, Greene PK, Brater DC. Methotrexate disposition following concomitant administration of ketoprofen, piroxicam and flurbiprofen in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 37:453-456.
44. Vakily M, Amer F, Kukulka MJ, Andhivarothal N. Coadministration of lansoprazole and naproxen does not affect the pharmacokinetic profile of methotrexate in adult patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Pharmacol* 2005; 45(10):1179-86.

45. Furst DE, Herman RA, Koehnke R, Ericksen N, Hash L, Riggs CE *et al.* Effect of aspirin and sulindac on methotrexate clearance. *J Pharm Sci* 1990; 79:782-786.
46. Stewart CF, Fleming RA, Germain BF, Seleznick MJ, Evans WE. Aspirin alters methotrexate disposition in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 1991; 34:1514-1520.
47. Reid T, Yuen A, Catolico M, Carlson RW. Impacto of omeprazole on the plasma clearance of methotrexate. *Cancer Chemother Pharmacol* 1993; 33:82-84.
48. Suzuki K, Doki K, Homma M, Tamaki H, Hori S, Ohtani H *et al.* Co-administration of proton pump inhibitors delays elimination of plasma methotrexate in high-dose methotrexate therapy. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 67(1):44-9.
49. Beorlegui B, Aldaz A, Ortega A, Aquerreta I, Sierrasesúmeaga L, Giráldez J. Potential interaction between methotrexate and omeprazole. *Ann Pharmacother* 2000; 34(9):1024-1027.
50. Glynn-Barnhart AM, Erzurum SC, Leff JA, Martin RJ, Cochran JE, Cott GR *et al.* Effect of low-dose methotrexate on the disposition of glucocorticoids and theophylline. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88:180-186.

TABELAS E FIGURAS

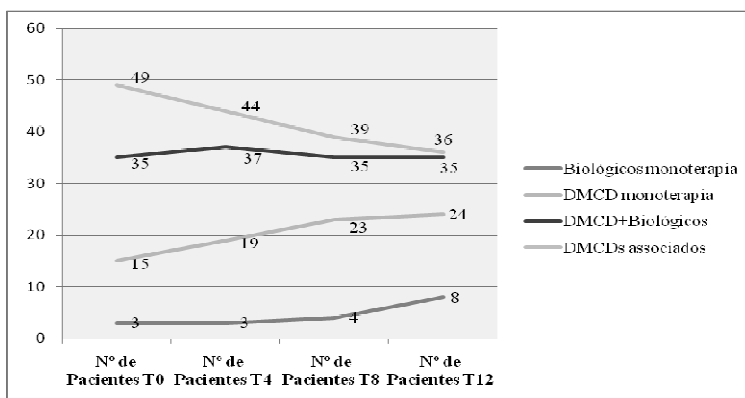


Figura 1: Esquemas terapêuticos utilizados pelos pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, acompanhados durante o período de 13 meses.

Tabela 1: Presença de polifarmácia, número médio mínimo e máximo de medicamentos utilizados pelos pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, acompanhados durante o período 13 meses.

Variáveis	Frequência ou Média \pm DP*
Total de Medicamentos Utilizados	1836
Média do número total de medicamentos utilizados por paciente	17,8 \pm 6,9
Média do número mínimo de medicamentos associados por paciente	7,5 \pm 3,2
Média do número máximo de medicamentos associados por paciente	12,2 \pm 4,1
Presença de Polifarmácia	
Sim	95,1%
Masculino	9,2% (9)
Feminino	90,8%(89)
Não	4,9%
Masculino	20,0% (1)
Feminino	80,0%(4)

* DP – Desvio Padrão

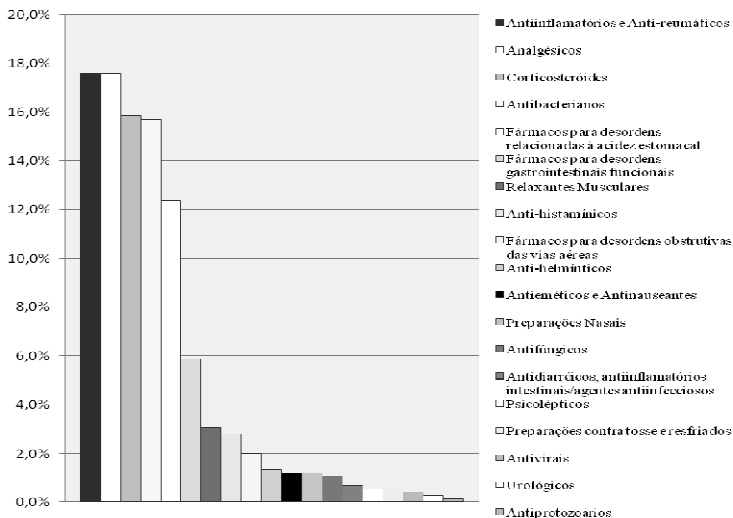


Figura 2: Frequência percentual dos grupos terapêuticos utilizados no tratamento de enfermidades não-crônicas pelos pacientes em tratamento para AR, cadastrados no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica da Farmácia Escola do município de Florianópolis, SC, acompanhados durante o período de 13 meses.

Quadro 1: Distribuição segundo grupo terapêutico, classificação ATC, número de pacientes e possibilidade de interação dos medicamentos utilizados para patologias não-crônicas com os medicamentos utilizados no tratamento da AR, pelos pacientes cadastrados no CEAf, na Farmácia Escola UFSC/PMF, acompanhados durante o período de 13 meses.

Grupo Terapêutico	Medicamentos	ATC	Nº de pacientes que utilizaram a associação e presença de potencial interação								
			LEF ¹	MTX ²	CQN ³	HCC ⁴	ABA ⁵	ADA ⁶	ETA ⁷	INF ⁸	RIT ⁹
Fármacos para desordens relacionadas à acidez estomacal	Esomeprazol magnésio	A02BC05	4	3	0	0	0	1	0	2	0
	Famotidina	A02BA03	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	Lansoprazol	A02BC03	1	2	0	0	0	1	0	0	0
	Omeprazol	A02BC01	54	60*	3	5	1	18	8	9	1
	Pantoprazol sódico	A02BC02	2	3*	0	0	0	1	0	0	0
	Rabeprazol sódico	A02BC04	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	Ranitidina, cloridrato	A02BA02	1	2	0	0	0	1	0	1	0
Fármacos para desordens gastrointestinais funcionais	Bromoprida	A03FA04	2	2	0	1	0	0	1	0	
	Domperidona	A03FA03	2	1	0	0	0	0	0	0	
	Escopolamina, butilbrometo	A03BB01	3	8	0	0	0	3	0	1	0
	Isometepteno, mucato	A03AX10	5	7	0	0	1	6	0	1	0
	Metoclopramida, cloridrato	A03FA01	10	13	2	0	1	5	0	2	0
	Otilônio, brometo	A03AB06	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	Papaverina, cloridrato	A03AD01	2	2	0	0	0	0	0	0	0
Antieméticos e Antinauseantes	Dimenidrinato	A04AD	2	3	0	0	0	1	0	0	0
	Ondansetrona, cloridrato	A04AA01	3	4	1	0	0	1	0	2	0
Antidiarréicos, anti-inflamatórios intestinais/agentes anti-infecciosos	Loperamida, cloridrato	A07DA03	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	Nistatina	A07AA02	3	3	0	0	0	0	0	0	0
	Racecadotril	A07XA04	0	1	0	0	0	1	0	0	0
Urológicos	Fenazopiridina, cloridrato	G04BX06	2	0	0	1	0	0	0	0	0

Continuação

Grupo Terapêutico	Medicamentos	ATC	Nº de pacientes que utilizaram a associação e presença de potencial interação								
			LEF ¹	MTX ²	CQN ³	HCC ⁴	ABA ⁵	ADA ⁶	ETA ⁷	INF ⁸	RIT ⁹
Corticosteróides	Betametasona	H02AB01	9	8	0	0	0	5	0	1	0
	Deflazacorte	H02AB13	6	4	0	0	0	1	0	2	0
	Dexametasona	H02AB02	4	4	1	0	0	0	0	1	0
	Prednisolona	H02AB06	4	6	0	1	0	3	1	0	0
	Prednisona	H02AB07	62	65	5	6	3	19	7	11	1
	Triancinolona acetona	H02AB08	0	1	1	0	0	0	0	0	0
Antibacterianos	Amoxicilina	J01CA04	10	14*	0	0	0	2	3	2	0
	Amoxicilina + clavulanato de potássio	J01CE30	5	3*	0	0	0	0	0	1	0
	Azitromicina diidratada	J01FA10	14	10	1	0	0	2	2	2	0
	Benzilpenicilina benzatina	J01CE08	1	2*	0	0	0	1	0	0	0
	Cefalexina monoidratada	J01DB01	8	8	0	0	0	2	1	0	0
	Cefepima, cloridrato	J01DE01	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	Ceftriaxona dissódica	J01DD04	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	Cefuroxima sódica	J01DC02	2	1	0	0	0	0	0	0	0
	Ciprofloxacino, cloridrato	J01MA02	13	19*	0*	2	1	5	2	5	1
	Claritromicina	J01FA09	2	2	0*	0	0	0	0	0	0
	Doxiciclina, cloridrato	J01AA02	1	1*	0	0	0	0	0	0	0
	Fosfomicina trometamol	J01XX01	0	1	0	0	0	1	0	0	0
	Gentamicina, sulfato	J01GB03	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	Levofloxacino hemiidratado	J01MA12	7	5	0	1	0	0	0	3	0
	Metronidazol	J01XD01	2	1	0	0	0	0	0	0	0
	Minociclina, cloridrato	J01AA08	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	Moxifloxacino, cloridrato	J01MA14	2	1	0	0	0	0	0	0	0
Nitrofurantoína	J01XE01	4	3	0	0	0	0	0	0	0	

Grupo Terapêutico	Medicamentos	ATC	Nº de pacientes que utilizaram a associação e presença de potencial interação								
			LEF ¹	MTX ²	CQN ³	HCC ⁴	ABA ⁵	ADA ⁶	ETA ⁷	INF ⁸	RIT ⁹
Antibacterianos	Nitrofurantoína + sulfametoxipiridazina + fenilzodiamina piridina	J01ED20	1	0	0	1	0	0	0	0	0
	Norfloxacino	J01MA06	9	4	1	0	1	0	0	0	0
	Sulfametoxazol + trimetoprima	J01EE01	3	1*	0	2	0	1	0	0	0
	Tetraciclina, cloridrato	J01AA07	0	1*	0	0	0	0	0	1	0
Antifúngicos	Cetoconazol	J02AB02	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	Fluconazol	J02AC01	5	3	0*	0	0	2	0	1	0
Antivirais	Aciclovir	J05AB01	1	1	0	0	0	0	0	1	0
	Oseltamivir, fosfato	J05AH02	1	1	0	0	0	0	0	0	0
Anti-inflamatórios e antireumáticos	Celecoxibe	M01AH01	2	2	0	1	0	1	0	0	0
	Cetoprofeno	M01AE03	5	3*	1	0	0	1	0	0	0
	Condroitina, sulfato + sulfato de glicosamina	M01AX25	3	0	1	0	0	1	0	0	0
	Diclofenaco potássico	M01AB05	1	0*	0	0	0	0	0	0	0
	Diclofenaco sódico	M01AB05	32	36*	2	3	1	12	3	10	1
	Etodolaco	M01AB08	1	1*	0	0	0	0	0	1	0
	Etoricoxibe	M01AH05	3	1	0	0	0	1	0	0	0
	Fenilbutazona cálcica	M01AA01	2	1*	0	0	0	0	0	0	0
	Ibuprofeno	M01AE01	6	4*	3	0	0	2	1	0	0
	Mefenâmico, ácido	M01AG01	2	0*	0	0	0	0	0	0	0
	Meloxicam	M01AC06	5	6	3	0	0	1	1	2	0
	Naproxeno sódico	M01AE02	3	3*	0	0	1	2	0	0	0
	Nimesulida	M01AX17	27	22*	3	1	0	2	3	3	0
Piroxicam	M01AC01	1	0*	1	0	0	0	0	0	0	

Grupo Terapêutico	Medicamentos	ATC	Nº de pacientes que utilizaram a associação e presença de potencial interação								
			LEF ¹	MTX ²	CQN ³	HCO ⁴	ABA ⁵	ADA ⁶	ETA ⁷	INF ⁸	RIT ⁹
Anti-inflamatórios e antireumáticos	Tenoxicam	M01AC02	3	0*	1	0	0	0	0	0	0
Relaxantes Musculares	Carisprodol	M03BA02	9	6	2	1	0	2	1	1	0
	Ciclobenzaprina, cloridrato	M03BX08	5	3	2	0	0	0	0	0	0
	Orfenadrina, citrato	M03BC51	5	4	0	0	0	1	0	0	0
Analgésicos	Acetilsalicílico, ácido	N02BA01	5	3*	0	0	0	0	0	1	0
	Clonixinato de lisina	N02BG61	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	Codeína, fosfato	N02AA08	12	8	1	1	0	2	1	4	0
	Diidroergotamina, mesilato	N02CA01	2	0	1	0	0	0	1	0	0
	Dipirona sódica	N02BB02	28	27*	0	1	2	11	2	4	0
	Naratriptano, cloridrato	N02CC02	1	1	0	1	0	0	0	0	0
	Paracetamol	N02BE01	38	38	4	5	1	10	5	11	0
	Tramadol, cloridrato	N02AX02	3	2	1	0	0	0	0	2	0
Psicolépticos	Hidroxizina, cloridrato	N05BB01	1	2	1	0	0	2	0	1	0
Antiprotozoários	Secnidazol	P01AB07	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Anti-helmínticos	Albendazol	P02CA03	3	1	0	0	0	2	0	0	0
	Ivermectina	P02CF01	4	3	0	0	0	2	0	0	0
Preparações Nasais	Oximetazolina, cloridrato	R01AA05	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	Fenilefrina, cloridrato	R01BA03	5	1	2	0	0	0	0	0	0
	Pseudoefedrina, sulfato	R01BA03	1	1	0	1	0	0	1	0	0
Fármacos para distúrbios obstrutivos das vias aéreas	Acebrofilina	R03DA	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	Beclometasona, dipropionato	R03BA01	2	2	0	0	0	0	0	0	0
	Budesonida	R03BA02	4	2	0	0	0	0	0	0	0
	Fenoterol, bromidrato	R03AC04	2	2	0	0	0	0	0	0	0
	Fluticasona, furoato	R03BA05	1	0	0	0	0	0	0	0	0

Grupo Terapêutico	Medicamentos	ATC	Nº de pacientes que utilizaram a associação e presença de potencial interação								
			LEF ¹	MTX ²	CQN ³	HCC ⁴	ABA ⁵	ADA ⁶	ETA ⁷	INF ⁸	RIT ⁹
Fármacos para desordens obstrutivas das vias aéreas	Formoterol, fumarato	R03AC13	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	Ipratrópio, brometo	R03BB01	3	2	0	0	0	0	0	0	0
	Salbutamol, sulfato	R03AC02	2	2	0	0	0	0	0	0	0
	Teofilina	R03DA04	1	1*	0	0	0	0	0	0	0
Preparações contra tosse e resfriados	Acetilcisteína	R05CB01	2	3	0	0	0	0	1	0	0
	Ambroxol	R05CB06	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Anti-histamínicos para uso sistêmico	Carbinoxamina, maleato	R06AA08	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	Clorfeniramina, maleato	R06AB04	7	5	1	0	1	1	1	0	0
	Desloratadina	R06AX27	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	Dexclorfeniramina, maleato	R06AB02	2	1	0	0	0	0	0	0	0
	Epinastina, cloridrato	R06AX24	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	Fexofenadina, cloridrato	R06AX26	1	2	0	0	0	0	0	1	0
	Loratadina	R06AX13	3	2	1	0	0	0	0	1	0
Prometazina, cloridrato	R06AD02	1	1	0	0	0	0	0	0	0	

Legenda: ¹ LEF= Leflunomida; ² MTX= Metotrexato de Sódio; ³ CQN= Difosfato de Cloroquina; ⁴ HCC= Sulfato de Hidroxicloroquina; ⁵ ABA= Abatacepte; ⁶ ADA= Adalimumabe; ⁷ ETA= Etanercepte; ⁸ INF= Infleximabe; ⁹ RIT= Rituximabe

* Os campos em cinza referem-se à existência de registro de potencial interação medicamentosa na literatura.

Tabela 2: Associação entre as variáveis sexo, faixa etária, presença de polifarmácia e esquema terapêutico que inclui o metotrexato com a presença de interação entre fármacos utilizados para o tratamento de doenças não-crônicas e aqueles utilizados para o tratamento da AR severa em pacientes em tratamento para AR, cadastrados no CEAF, na Farmácia Escola UFSC/PMF, acompanhados durante 13 meses.

Variáveis	Com interação (N=74)	Sem interação (N=29)	Risco Relativo (IC* 95%)	p-valor
Sexo				
Masculino	6	3		
Feminino	68	26	0,92 (0,57-1,49)	0,7177
Faixa Etária				
< 60 anos	39	18		
≥ 60 anos	35	11	0,90 (0,71-1,14)	0,3898
Presença de Polifarmácia				
Sim	73	25		
Não	1	4	3,72 (0,64- 21,58)	0,0214
Esquema terapêutico para AR que inclui o metotrexato				
Sim	74	3		
Não	0	26	-	-

* IC – Intervalo de Confiança

Quadro 2: Distribuição dos medicamentos que apresentaram registro de potencial interação com o metotrexato, conforme, número de usuários, severidade da interação, documentação disponível e início dos efeitos Florianópolis, SC, agosto de 2008 a fevereiro de 2010. N=103 pacientes

Medicamentos	Número de pacientes que utilizaram a associação com MTX ¹	Gravidade	Evidência	Tempo de início dos efeitos
Acetilsalicílico, ácido	3	Maior	Boa	Rápido
Amoxicilina	14	Maior	Boa	Demorado
Amoxicilina + clavulanato de potássio	3	Maior	Boa	Demorado
Benzilpenicilina Benzatina	2	Maior	Boa	Demorado
Cetoprofeno	3	Maior	Boa	Demorado
Diclofenaco Sódico	36	Maior	Boa	Demorado
Dipirina sódica	27	Maior	Boa	Demorado
Doxiciclina, cloridrato	1	Maior	Boa	Rápido
Etodolaco	1	Maior	Regular	Demorado
Fenilbutazona cálcica	1	Maior	Regular	Demorado
Ibuprofeno	4	Maior	Boa	Demorado
Naproxeno sódico	3	Maior	Boa	Demorado
Nimesulida	22	Maior	Boa	Demorado
Omeprazol	60	Maior	Boa	Rápido
Sulfametoxazol + Trimetoprima	1	Maior	Excelente	Demorado
Ciprofloxacino, cloridrato	19	Moderada	Regular	NE ²
Pantoprazol sódico	3	Moderada	Boa	Rápido
Tetraciclina, cloridrato	1	Moderada	Regular	NE ²
Teofilina	1	Moderada	Boa	Demorado

Legenda: ¹MTX= Metotrexato; ²NE= Não Especificado

APÊNDICE B - Instrumento de pesquisa utilizado para coleta de dados na entrevista inicial.



**Universidade Federal de Santa Catarina
Centro de Ciências de Saúde
Programa de Pós-Graduação em Farmácia
ARTRITE REUMATÓIDE**

HISTÓRIA FARMACOTERAPÊUTICA

Paciente nº: _____

NOME: _____

DATA: ____/____/____

**PROGRAMA DE
ATENÇÃO FARMACÊUTICA**

Adaptado do Programa Dáder

PRIMEIRA ENTREVISTA - Paciente nº: _____

PROBLEMAS / PREOCUPAÇÕES DE SAÚDE	Controlado	Início
1. _____	_____	_____
2. _____	_____	_____
3. _____	_____	_____
4. _____	_____	_____
5. _____	_____	_____
6. _____	_____	_____
7. _____	_____	_____
8. _____	_____	_____
9. _____	_____	_____
10. _____	_____	_____

MEDICAMENTOS QUE O PACIENTE UTILIZA

Medicamento:	Data:
	5. Quanto?
1. Quem prescreveu?	6. Como?
2. Para quê?	7. Até quando?
3. Está melhor?	8. Dificuldade na utilização?
4. Desde quando?	9. Algum problema?

Medicamento:	Data:
	5. Quanto?
1. Quem prescreveu?	6. Como?
2. Para quê?	7. Até quando?
3. Está melhor?	8. Dificuldade na utilização?
4. Desde quando?	9. Algum problema?

Medicamento:	Data:
	5. Quanto?
1. Quem prescreveu?	6. Como?
2. Para quê?	7. Até quando?
3. Está melhor?	8. Dificuldade na utilização?
4. Desde quando?	9. Algum problema?

Medicamento:	Data:
	5. Quanto?
1. Quem prescreveu?	6. Como?
2. Para quê?	7. Até quando?
3. Está melhor?	8. Dificuldade na utilização?
4. Desde quando?	9. Algum problema?

Medicamento:	Data:
	5. Quanto?
1. Quem prescreveu?	6. Como?
2. Para quê?	7. Até quando?
3. Está melhor?	8. Dificuldade na utilização?
4. Desde quando?	9. Algum problema?

Medicamento:	Data:
	5. Quanto?
1. Quem prescreveu?	6. Como?
2. Para quê?	7. Até quando?
3. Está melhor?	8. Dificuldade na utilização?
4. Desde quando?	9. Algum problema?

Medicamento:	Data:
	5. Quanto?
1. Quem prescreveu?	6. Como?
2. Para quê?	7. Até quando?
3. Está melhor?	8. Dificuldade na utilização?
4. Desde quando?	9. Algum problema?

MEDICAÇÃO QUE O PACIENTE UTILIZOU ANTERIORMENTE			
Data	Medicamento	Problema de Saúde	Resposta

REVISÃO			
Caspa / alopecia		Sangue/anemia/leucócitos/plaquetas	
Dor de cabeça		Edema	
Ouvido / audição		Alteração Renal/IR	
Olhos/visão/catarata		Urina/ardor/dificuldade	
Nariz / rinite		Incontinência	
Boca/seca/garganta/voz		Tontura / vertigem	
Mãos / unhas		Tremor	
Pés/ unhas		Depressão/epilepsia/ desmielinizante	
Pele/ ferida/ micose/ seca/pigmentação		Ansiedade/nervosismo	
Dor muscular		Perda de memória	
Dor em articulações		Insônia /Sonolência	
Dor nas pernas /costas/coluna		Vacinação (calendário)	
Coração/IAM/cateter/in- suficiência/dor		Vitaminas e minerais	
Pulmão / falta de ar/ tuberculose/asma		Vaginose / prurido	
Queimação / azia		Atividade física	
Dor de estômago		Tabagismo	
Má digestão/ empacho		Álcool/outros	
Constipação		Chá	
Diarréia		Dieta	
Prob. Hepático /biliar/ hepatite		Hipertensão	
Diabetes		Colesterol	
Câncer/linfoma		Infecção severa	

ALERGIAS E ALERTAS
Alergias a medicamentos: _____ _____ _____
Reações adversas a medicamentos passados: _____ _____ _____
Histórico de ocorrências médicas: _____ _____ _____
Outros profissionais de Saúde Nome / Profissão _____ _____ _____ _____

DADOS DO PACIENTE	
Nome: _____	
Sexo: () Feminino () Masculino	Data de Nascimento: ___/___/___
Idade: _____	Profissão: _____
Aposentado: () Sim () Não Motivo: _____ Data: ___/___/___	
Endereço: _____ Bairro: _____ _____	
Telefone Residencial: () _____ Telefone Celular: () _____	

MINUTOS: _____

Ass. do Farmacêutico(a) ou Acadêmico(a):
--



Universidade Federal de Santa Catarina
 Centro de Ciências de Saúde
 Programa de Pós-Graduação em Farmácia
 ARTRITE REUMATÓIDE

MEDICAMENTOS ADICIONAIS

Medicamentos Adicionais	Medicamentos Adicionais
Mês:	Mês:
Nome:	Nome:
Quanto utilizou:	Quanto utilizou:
Para quê:	Para quê:
Prescrito: () Sim Não ()	Prescrito: () Sim Não ()
Origem: () SUS () Comprou () Outras	Origem: () SUS () Comprou () Outras

Medicamentos Adicionais	Medicamentos Adicionais
Mês:	Mês:
Nome:	Nome:
Quanto utilizou:	Quanto utilizou:
Para quê:	Para quê:
Prescrito: () Sim Não ()	Prescrito: () Sim Não ()
Origem: () SUS () Comprou () Outras	Origem: () SUS () Comprou () Outras

Medicamentos Adicionais	Medicamentos Adicionais
Mês:	Mês:
Nome:	Nome:
Quanto utilizou:	Quanto utilizou:
Para quê:	Para quê:
Prescrito: () Sim Não ()	Prescrito: () Sim Não ()
Origem: () SUS () Comprou () Outras	Origem: () SUS () Comprou () Outras

Medicamentos Adicionais	Medicamentos Adicionais
Mês:	Mês:
Nome:	Nome:
Quanto utilizou:	Quanto utilizou:
Para quê:	Para quê:
Prescrito: () Sim Não ()	Prescrito: () Sim Não ()
Origem: () SUS () Comprou () Outras	Origem: () SUS () Comprou () Outras



Universidade Federal de Santa Catarina
 Centro de Ciências de Saúde
 Programa de Pós-Graduação em Farmácia
 ARTRITE REUMATÓIDE

EXAMES COMPLEMENTARES

Exames	Exames
Mês:	Mês:
Quais:	Quais:
Particular () Quanto:	Particular () Quanto:
Plano de Saúde () Qual:	Plano de Saúde () Qual:
SUS ()	SUS ()

Exames	Exames
Mês:	Mês:
Quais:	Quais:
Particular () Quanto:	Particular () Quanto:
Plano de Saúde () Qual:	Plano de Saúde () Qual:
SUS ()	SUS ()

Exames	Exames
Mês:	Mês:
Quais:	Quais:
Particular () Quanto:	Particular () Quanto:
Plano de Saúde () Qual:	Plano de Saúde () Qual:
SUS ()	SUS ()

Exames	Exames
Mês:	Mês:
Quais:	Quais:
Particular () Quanto:	Particular () Quanto:
Plano de Saúde () Qual:	Plano de Saúde () Qual:
SUS ()	SUS ()



Universidade Federal de Santa Catarina
 Centro de Ciências de Saúde
 Programa de Pós-Graduação em Farmácia
 ARTRITE REUMATÓIDE

CONSULTAS MÉDICAS

Consultas Médicas	Consultas Médicas
Mês:	Mês:
Médico:	Médico:
Particular () Quanto:	Particular () Quanto:
Plano de Saúde () Qual:	Plano de Saúde () Qual:
SUS ()	SUS ()

Consultas Médicas	Consultas Médicas
Mês:	Mês:
Médico:	Médico:
Particular () Quanto:	Particular () Quanto:
Plano de Saúde () Qual:	Plano de Saúde () Qual:
SUS ()	SUS ()

Consultas Médicas	Consultas Médicas
Mês:	Mês:
Médico:	Médico:
Particular () Quanto:	Particular () Quanto:
Plano de Saúde () Qual:	Plano de Saúde () Qual:
SUS ()	SUS ()

Consultas Médicas	Consultas Médicas
Mês:	Mês:
Médico:	Médico:
Particular () Quanto:	Particular () Quanto:
Plano de Saúde () Qual:	Plano de Saúde () Qual:
SUS ()	SUS ()



Universidade Federal de Santa Catarina
 Centro de Ciências de Saúde
 Programa de Pós-Graduação em Farmácia
 ARTRITE REUMATÓIDE

TROCAS DE ESQUEMAS TERAPÊUTICOS

Medicamento Antigo	Medicamento Novo
Nome:	Nome:
Quantidade:	Quantidade:
Origem: () SUS () Comprou () Outras	Origem: () SUS () Comprou () Outras
Motivo da Troca:	
Mês:	

Medicamento Antigo	Medicamento Novo
Nome:	Nome:
Quantidade:	Quantidade:
Origem: () SUS () Comprou () Outras	Origem: () SUS () Comprou () Outras
Motivo da Troca:	
Mês:	

Medicamento Antigo	Medicamento Novo
Nome:	Nome:
Quantidade:	Quantidade:
Origem: () SUS () Comprou () Outras	Origem: () SUS () Comprou () Outras
Motivo da Troca:	
Mês:	

Medicamento Antigo	Medicamento Novo
Nome:	Nome:
Quantidade:	Quantidade:
Origem: () SUS () Comprou () Outras	Origem: () SUS () Comprou () Outras
Motivo da Troca:	
Mês:	



Universidade Federal de Santa Catarina
Centro de Ciências de Saúde
Programa de Pós-Graduação em Farmácia
ARTRITE REUMATÓIDE

OBSERVAÇÕES

01-
02-
03-
04-
05-
06-
07-
08-
09-
10-
11-
12-

APÊNDICE D - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Campus Universitário – Trindade – Florianópolis – SC - CEP 88040-370

Fone: (48) 3721-9647- Fax: (48) 3721-9542 e-mail: deptocif@ccs.ufsc.br

PROTOCOLO DE PESQUISA CIENTÍFICA DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (Resoluções nº 196/96 e nº 251/97, do Conselho Nacional de Saúde/MS)	
Título do Projeto: “Avaliação econômica do tratamento de pacientes portadores de Artrite Reumatóide, atendidos através do Programa de Medicamentos Excepcionais/MS, no município de Florianópolis, Santa Catarina”.	
Objetivos e Finalidades do Projeto: A pesquisa propõe realizar um estudo de avaliação econômica entre os diferentes tratamentos farmacológicos utilizados no tratamento da Artrite Reumatóide, em pacientes atendidos pelo Programa de Medicamentos Excepcionais, no município de Florianópolis. Os pacientes serão acompanhados, mensalmente, durante um período de 13 meses, por meio de fichas de acompanhamento mensais. Ao longo deste período será registrado: número de consultas e hospitalizações, efeitos adversos, troca de medicamento, dias de abstinência no trabalho, necessidade de fisioterapia e avaliação de exames complementares, preconizados pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Com os dados obtidos no levantamento de custos e resultados, serão construídos modelos de decisão, com os quais se relacionam os custos com os resultados, simulando o custo anual de cada tratamento. Os poucos dados sobre os resultados e custos dos tratamentos da Artrite Reumatóide em pacientes atendidos pelo SUS e a importância deste tipo de informação para um tratamento adequado e um melhor aproveitamento dos recursos disponíveis são importantes fatores que motivam a realização deste trabalho.	
Coordenação/Orientação do Projeto: Profa. Dra. Mareni Rocha Farias (UFSC) (Fone: 3721-9647)	
IDENTIFICAÇÃO DO ENTREVISTADO OU RESPONSÁVEL LEGAL	
Nome do Entrevistado:	Doc. Identificação:
Nome do Responsável legal: (quando for o caso)	Doc. Identificação:

Continuação

CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO

1. Declaro que, em __/__/__, concordei em participar, na qualidade de entrevistado, do projeto de pesquisa acima referido, após devidamente informado sobre os objetivos e finalidades do mesmo.

2. As informações fornecidas aos pesquisadores serão utilizadas na exata medida dos objetivos e finalidades do projeto de pesquisa, sendo que minha identificação será mantida em sigilo e sob a responsabilidade das coordenadoras.

3. Não receberei nenhuma remuneração e não terei qualquer ônus financeiro pelo meu consentimento espontâneo em participar do presente projeto de pesquisa.

Independentemente deste consentimento, fica assegurado meu direito a retirar-me da pesquisa, em qualquer momento e por qualquer motivo, sendo que para isto comunicarei minha decisão à coordenadora do projeto, acima relacionada.

Florianópolis,

__/__/__

Assinatura do Entrevistado

Assinatura do Entrevistador

APÊNDICE E - Valoração monetária dos procedimentos realizados por meio do plano de saúde e do SUS.

Administrações de Medicamentos			
Procedimentos	Código Tabela Unificada	Valor SUS (R\$)	Valor Plano de Saúde (R\$)
Tratamento das poliartropatias inflamatórias	03.03.09.031-6	190,70	63,67
Administração de medicamentos na atenção especializada	03.01.10.001-2	0,63	0,00
Consultas e Urgências Médicas			
Procedimentos	Código Tabela Unificada	Valor SUS (R\$)	Valor Plano de Saúde (R\$)
Consulta médica em atenção especializada	03.01.01.007-2	10,00	37,11
Atendimento em urgência em atenção especializada	03.01.06.006-1	11,00	37,08
Terapias Físicas			
Procedimentos	Código Tabela Unificada	Valor SUS (R\$)	Valor Plano de Saúde (R\$)
Sessão de Fisioterapia	03.02.05.002-7	4,35	10,00
Sessão de Acupuntura	03.09.05.002-2	4,13	33,61
Exames Laboratoriais			
Procedimentos	Código Tabela Unificada	Valor SUS (R\$)	Valor Plano de Saúde (R\$)
Análise de caracteres físicos, elementos e sedimento da urina	02.02.05.001-7	3,70	4,66
Antibiograma	00.00.00.000-0	0,00	4,78
Baciloscopia direta para BAAR	00.00.00.000-0	0,00	12,56
Cultura para BAAR	00.00.00.000-0	0,00	22,91
Cultura para identificação de bactérias	02.02.08.008-0	5,62	14,85
Cultura para identificação de fungos	00.00.00.000-0	0,00	14,27
Determinação da capacidade de fixação do ferro	02.02.01.002-3	2,01	2,69
Determinação de velocidade de hemossedimentação (VHS)	02.02.02.015-0	2,73	2,34
Determinação quantitativa de proteína C reativa	02.02.03.008-3	9,25	17,23
Dosagem de bilirrubina total e frações	02.02.01.020-1	2,01	3,58
Dosagem de cálcio sérico	02.02.01.021-0	1,85	2,69
Dosagem de creatinina	02.02.01.031-7	1,85	3,20
Dosagem de ferritina	02.02.01.038-4	15,59	24,00
Dosagem de ferro sérico	02.02.01.039-2	3,51	3,46
Dosagem de folato	02.02.01.040-6	15,65	20,19
Dosagem de fosfatase alcalina	02.02.01.042-2	2,01	4,23
Dosagem de gamaglutamiltransferase (gamaGT)	02.02.01.046-5	3,51	4,61
Dosagem de glicose	02.02.01.047-3	1,85	3,33
Dosagem de hemoglobina glicosilada	02.02.01.050-3	7,86	10,64
Dosagem de hormônio tireoestimulante (TSH)	02.02.06.025-0	8,96	19,84
Dosagem de tiroxina livre (T4 livre)	02.02.06.038-1	11,60	19,84
Dosagem de transaminase glutâmico-oxalacética (AST)	02.02.01.064-3	2,01	3,20

Exames Laboratoriais			
Procedimentos	Código Tabela Unificada	Valor SUS (R\$)	Valor Plano de Saúde (R\$)
Dosagem de transaminase glutâmicopirúvica (ALT)	02.02.01.065-1	2,01	3,20
Dosagem de transferrina	02.02.01.066-0	4,12	11,52
Dosagem de uréia	02.02.01.069-4	1,85	3,21
Dosagem de vitamina B12	02.02.01.070-8	15,24	20,05
Eletroforese de proteínas	02.02.01.072-4	4,42	26,24
Hemograma completo	02.02.02.038-0	4,11	6,99
Micológico direto e cultura	00.00.00.000-0*	6,99	6,72
Parasitológico de fezes	02.02.04.012-7	1,65	4,56
Perfil lipídico	00.00.00.000-0**	8,87	15,78
Pesquisa de anticorpos antinúcleo	02.02.03.059-8	17,16	9,94
Pesquisa de anticorpos contra o vírus da hepatite C (anti-HCV)	02.02.03.067-9	18,55	46,88
Pesquisa de antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBSAg)	02.02.03.097-0	18,55	16,37
Pesquisa de fator reumatóide	02.02.03.101-2	4,10	12,01
*Soma dos procedimentos: 02.02.08.014-5-Exame microbiológico direto; 02.02.08.013-7-Cultura para identificação de fungos			
** Soma dos procedimentos: 02.02.01.027-9-Dosagem de colesterol HDL; 02.02.01.029-5-Dosagem de colesterol total; 02.02.01.067-8-Dosagem de triglicerídeos			
Exames de Imagem			
Procedimentos	Código Tabela Unificada	Valor SUS (R\$)	Valor Plano de Saúde (R\$)
Cintilografia óssea	02.08.05.001-9	180,32	70,21
Colonoscopia	02.09.01.002-9	112,66	185,4
Densitometria óssea	02.04.06.002-8	55,1	41,34
Endoscopia digestiva alta	02.09.01.003-7	48,16	92,35
Radiografia de antebraço	00.00.00.000-0	0,00	11,56
Radiografia de articulação escapuloumeral (ombro)	02.04.04.003-5	7,4	11,25
Radiografia de articulação tibiotársica (tornozelo)	02.04.06.008-7	6,5	10,83
Radiografia de bacia	02.04.06.009-5	7,77	11,56
Radiografia de coluna cervical	02.04.02.003-4	8,33	11,80
Radiografia de coluna lombo-sacra	02.04.02.007-7	14,9	18,86
Radiografia de cotovelo	00.00.00.000-0	0,00	10,89
Radiografia de coxa	00.00.00.000-0	0,00	11,39
Radiografia de joelho	02.04.06.014-1	9,29	14,85
Radiografia de mão	02.04.04.009-4	6,3	10,87
Radiografia de pé	02.04.06.015-0	6,78	11,40
Radiografia de punho	02.04.04.012-4	6,91	11,65
Radiografia de seios da face	02.04.01.014-4	7,32	13,30
Radiografia de tórax	02.04.03.014-5	12,02	15,68
Radiografia de quadril	00.00.00.000-0	0,00	12,38
Ressonância magnética de coluna lombar	00.00.00.000-0	0,00	262,75
Ressonância magnética de coluna lombo-sacra	00.00.00.000-0	0,00	249,46
Ressonância magnética de joelho	00.00.00.000-0	0,00	269,36
Ressonância magnética de pé	00.00.00.000-0	0,00	269,16

Exames de Imagem			
Procedimentos	Código Tabela Unificada	Valor SUS (R\$)	Valor Plano de Saúde (R\$)
Ressonância magnética de quadril	00.00.00.000-0	0,00	271,35
Ressonância magnética de tórax	00.00.00.000-0	0,00	271,35
Ressonância magnética temporomandibular	00.00.00.000-0	0,00	262,33
Tomografia computadorizada de abdomen superior	02.06.03.001-0	138,63	148,38
Tomografia computadorizada de coluna cervical	00.00.00.000-0	0,00	104,24
Tomografia computadorizada de coluna lombo-sacra	02.06.01.002-8	101,1	0,00
Tomografia computadorizada de tórax	00.00.00.000-0	0,00	132,94
Ultrassonografia de abdomen total	02.05.02.004-6	37,95	54,58
Ultrassonografia de cotovelo	00.00.00.000-0	0,00	58,73
Ultrassonografia de joelho	00.00.00.000-0	0,00	58,73
Ultrassonografia de mão	00.00.00.000-0	0,00	58,73
Ultrassonografia de ombro	00.00.00.000-0	0,00	58,73
Ultrassonografia de punhos	00.00.00.000-0	0,00	58,73
Ultrassonografia de quadril	00.00.00.000-0	0,00	58,73
Ultrassonografia do aparelho urinário feminino	00.00.00.000-0	0,00	70,73
Ultrassonografia do aparelho urinário masculino	00.00.00.000-0	0,00	96,06
Ultrassonografia do globo ocular	00.00.00.000-0	0,00	28,72
Exames Oftalmológicos			
Procedimentos	Código Tabela Unificada	Valor SUS (R\$)	Valor Plano de Saúde (R\$)
Campimetria computadorizada	02.11.06.003-8	40,00	25,60
Mapeamento de retina	00.00.00.000-0	0,00	25,60
Microscopia especular de córnea	00.00.00.000-0	0,00	78,40
Paquimetria ultrassônica	00.00.00.000-0	0,00	0,00
Retinografia	02.11.06.017-8	12,34	12,80
Topografia computadorizada de córnea	00.00.00.000-0	0,00	0,00
Outros Exames			
Procedimentos	Código Tabela Unificada	Valor SUS (R\$)	Valor Plano de Saúde (R\$)
Cateterismo cardíaco D e/ou E com estudo cineangiográfico	00.00.00.000-0	0,00	765,94
Cintilografia de perfusão miocárdica	00.00.00.000-0	0,00	226,55
Doppler cardíaco	00.00.00.000-0	0,00	163,37
Doppler de membro inferior	00.00.00.000-0	0,00	107,35
Doppler de vasos cervicais arteriais bilateral (carótidas e vertebrais)	00.00.00.000-0	0,00	94,85
Ecocardiografia transtorácica	02.05.01.003-2	39,94	100,32
Eletrocardiograma convencional	02.11.02.003-6	5,15	15,49
Holter de pressão	00.00.00.000-0	0,00	30,42
Pletismografia	00.00.00.000-0	0,00	30,42
Prova de função pulmonar completa	02.11.08.005-5	6,36	70,37
Teste ergométrico convencional	02.11.02.006-0	30,00	54,56

Continuação

Materiais			
Procedimentos	Código Tabela Unificada	Valor SUS (R\$)	Valor Plano de Saúde (R\$)
Kit prótese quadril	00.00.00.000-0	0,00	7.750,00
<i>Stent</i> convencional	00.00.00.000-0	0,00	2.500,00

APÊNDICE F - Valoração monetária de todos os medicamentos utilizados, conforme a forma de aquisição.

Medicamento	Unidade de Custo	Valor HU (R\$)	Valor SUS (R\$)	Valor Marca (R\$)	Valor Genérico (R\$)	Valor Similar (R\$)	Média Particular (R\$)	Valor Ações Judiciais (R\$)	Valor Plano (R\$)
Abatacepte 250 mg	frasco ampola	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	949,00	1.465,11
Acebrofilina 10 mg/mL xpe	frasco	0,00	0,00	16,20	17,14	19,30	17,55	0,00	0,00
Acetilcisteína 600 mg	envelope	0,00	0,00	3,37	1,86	2,06	2,43	0,00	0,00
Acetilsalicílico, ácido + cafeína 500 mg + 30 mg	comprimido	0,00	0,00	0,58	0,00	0,00	0,58	0,00	0,00
Acetilsalicílico, ácido 100 mg	comprimido	0,00	0,01	0,33	0,16	0,18	0,22	0,00	0,00
Acetilsalicílico, ácido 325 mg	comprimido	0,00	0,00	0,00	0,00	0,52	0,52	0,00	0,00
Acetilsalicílico, ácido 500 mg	comprimido	0,00	0,00	0,55	0,20	0,36	0,37	0,00	0,00
Acetilsalicílico, ácido 81 mg	comprimido	0,00	0,00	0,23	0,00	0,23	0,23	0,00	0,00
Aciclovir sódico 200 mg	comprimido	0,00	0,00	6,52	3,13	2,37	4,01	0,00	0,00
Aciclovir sódico 400 mg	comprimido	0,00	0,00	4,41	4,18	4,26	4,28	0,00	0,00
Aciclovir sódico 50 mg/g cr.	tubo	0,00	0,00	28,29	14,23	15,69	19,40	0,00	0,00
Adalimumabe 40 mg	seringa	0,00	1.676,20	0,00	0,00	0,00	0,00	1.670,25	0,00
Albendazol 400 mg	comprimido	0,00	0,10	7,22	4,29	4,33	5,28	0,00	0,00
Alendronato de sódio 10 mg	comprimido	0,00	0,00	2,82	2,50	2,66	2,66	0,00	0,00
Alendronato de sódio 70 mg	comprimido	0,00	0,25	36,94	20,20	13,37	23,50	0,00	0,00
Alprazolam 0,5 mg	comprimido	0,00	0,00	0,89	0,51	0,44	0,61	0,00	0,00
Ambroxol, cloridrato 6 mg/mL xpe	frasco	0,00	0,00	22,44	13,52	19,52	18,49	0,00	0,00
Amilorida, cloridrato + furosemida 10 mg + 40 mg	comprimido	0,00	0,00	0,00	0,00	1,03	1,03	0,00	0,00
Amiodarona, cloridrato 200 mg	comprimido	0,00	0,09	1,21	0,79	0,99	1,00	0,00	0,00
Amitriptilina, cloridrato 25mg	comprimido	0,00	0,02	0,75	0,41	0,50	0,55	0,00	0,00

Continuação

Medicamento	Unidade de Custo	Valor HU (R\$)	Valor SUS (R\$)	Valor Marca (R\$)	Valor Genérico (R\$)	Valor Similar (R\$)	Média Particular (R\$)	Valor Ações Judiciais (R\$)	Valor Plano (R\$)
Amoxicilina sódica + clavulanato de potássio 500 mg + 125 mg	comprimido	0,00	0,60	5,56	3,52	4,76	4,61	0,00	0,00
Amoxicilina sódica + clavulanato de potássio 875 mg + 125 mg	comprimido	0,00	0,00	9,13	5,69	4,31	6,38	0,00	0,00
Amoxicilina sódica 500 mg	cápsula	0,00	0,07	1,81	1,06	1,64	1,50	0,00	0,00
Anlodipino, besilato 10 mg	comprimido	0,00	0,03	3,46	2,34	1,75	2,52	0,00	0,00
Anlodipino, besilato 5 mg	comprimido	0,00	0,02	1,82	1,22	0,96	1,33	0,00	0,00
Atenolol + clortalidona 100 mg + 25 mg	comprimido	0,00	0,00	1,82	0,91	1,14	1,29	0,00	0,00
Atenolol + clortalidona 25 mg + 12,5 mg	comprimido	0,00	0,00	0,71	0,00	0,36	0,54	0,00	0,00
Atenolol + clortalidona 50 mg +12,5 mg	comprimido	0,00	0,00	1,12	0,55	0,63	0,77	0,00	0,00
Atenolol 50 mg	comprimido	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Atorvastatina cálcica 10 mg	comprimido	0,00	1,77	3,93	0,00	4,02	3,98	0,00	0,00
Azatioprina sódica 50 mg	comprimido	0,00	0,00	2,80	0,00	1,76	2,28	0,00	0,00
Azevinho *	comprimido	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,83	0,00	0,00
Azitromicina diidratada 50 mg	comprimido	0,00	0,29	20,79	9,71	8,38	12,96	0,00	0,00
Beclometasona, dipropionato + sulfato de salbutamol 50 mcg + 100 mcg/dose	dose	0,00	0,00	0,00	0,00	0,17	0,17	0,00	0,00
Beclometasona, dipropionato 400 mcg/mL	flaconete	0,00	0,00	0,00	0,00	4,62	4,62	0,00	0,00
Benzilpenicilina benzatina 1.200.000 UI	frasco ampola	0,00	0,74	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Continuação

Medicamento	Unidade de Custo	Valor HU (R\$)	Valor SUS (R\$)	Valor Marca (R\$)	Valor Genérico (R\$)	Valor Similar (R\$)	Média Particular (R\$)	Valor Ações Judiciais (R\$)	Valor Plano (R\$)
Benzilpenicilina procaína + benzilpenicilina potássica 300.000 UI + 100.000 UI	frasco ampola	0,00	0,78	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Benzoilmetronidazol + nistatina + cloreto de benzalcônio 62,5 mg + 25.000 UI + 1,25 mg/g pom.	tubo	0,00	0,00	30,47	19,81	27,78	26,02	0,00	0,00
Betametasona + maleato de dexclorfeniramina 0,25 mg + 2 mg	comprimido	0,00	0,00	0,86	0,56	0,68	0,70	0,00	0,00
Betametasona, acetato + fosfato dissódico de betametasona 3 mg + 3 mg/mL	ampola	0,00	0,00	12,620	0,00	0,00	12,620	0,00	0,00
Betametasona, dipropionato + ácido salicílico 0,64 mg + 30 mg/g pom.	tubo	0,00	0,00	18,26	11,80	18,15	16,07	0,00	0,00
Betametasona, dipropionato + cetoconazol + sulfato de neomicina 0,64 mg + 20 mg + 2,5 mg/g cr.	tubo	0,00	0,00	16,73	14,84	19,35	16,97	0,00	0,00
Betametasona, dipropionato + fosfato de betametasona 5 mg + 2 mg/mL	ampola	0,00	0,00	20,08	11,23	14,06	15,12	0,00	0,00
Betametasona, dipropionato + fosfato de betametasona 6,43 mg + 2,63 mg/mL	ampola	0,00	0,00	0,00	0,00	12,33	12,33	0,00	0,00

Continuação

Medicamento	Unidade de Custo	Valor HU (R\$)	Valor SUS (R\$)	Valor Marca (R\$)	Valor Genérico (R\$)	Valor Similar (R\$)	Média Particular (R\$)	Valor Ações Judiciais (R\$)	Valor Plano (R\$)
Betametasona, dipropionato + sulfato de gentamicina 0,5 mg + 1 mg/g cr.	tubo	0,00	0,00	0,00	0,00	13,43	13,43	0,00	0,00
Borato de 8-hidroxiquinolina + trolamina 0,40 mg + 140 mg/mL sol. oto.	gotas	0,00	0,00	0,06	0,00	0,00	0,06	0,00	0,00
Brimonidina, tartarato 2 mg/mL sol. oft.	gotas	0,00	0,00	0,55	0,34	0,36	0,42	0,00	0,00
Bromoprida, cloridrato 10 mg	cápsula	0,00	0,00	1,06	0,67	0,83	0,85	0,00	0,00
Bromoprida, cloridrato 20 mg	cápsula	0,00	0,00	1,25	0,00	0,00	1,25	0,00	0,00
Budesonida 200 mcg	cápsula	0,00	0,16	0,51	0,00	0,49	0,50	0,00	0,00
Budesonida 32 mcg/dose	dose	0,00	0,00	0,16	0,00	0,18	0,17	0,00	0,00
Budesonida 400 mcg	cápsula	0,00	0,00	0,89	0,00	0,86	0,87	0,00	0,00
Budesonida 64 mcg/dose	dose	0,00	0,00	0,29	0,00	0,32	0,31	0,00	0,00
Bupropiona, cloridrato 150 mg	comprimido	0,00	0,00	3,18	2,27	2,14	2,53	0,00	0,00
Cálcio, carbonato + estearato de magnésio + colecalciferol 1000 mg	comprimido	0,00	0,00	0,00	0,00	0,56	0,56	0,00	0,00
Cálcio, carbonato + óxido de magnésio + colecalciferol 398 mg + 2,5 mcg + 149 mg	comprimido	0,00	0,00	0,00	0,00	0,65	0,65	0,00	0,00
Cálcio, carbonato + colecalciferol 600 mg + 200 UI	comprimido	0,00	0,00	0,00	0,00	0,84	0,84	0,00	0,00
Cálcio, carbonato 1.250 mg	comprimido	0,00	0,09	0,00	0,00	0,85	0,85	0,00	0,00

Continuação

Medicamento	Unidade de Custo	Valor HU (R\$)	Valor SUS (R\$)	Valor Marca (R\$)	Valor Genérico (R\$)	Valor Similar (R\$)	Média Particular (R\$)	Valor Ações Judiciais (R\$)	Valor Plano (R\$)
Cálcio, citrato + colecalciferol 500 mg + 200 UI	envelope	0,00	0,00	0,00	0,00	1,67	1,67	0,57	0,00
Cálcio, citrato 950 mg	comprimido	0,00	0,00	0,00	0,00	0,57	0,57	0,00	0,00
Cálcio, glicerofosfato + fosfato de cálcio tribásico + cianocobalamina + colecalciferol 160 mg + 150 mg + 10 mcg + 0,25 mg/10 mL	mL	0,00	0,00	0,00	0,00	0,10	0,10	0,00	0,00
Candesartana, cilexetila + hidroclorotiazida 16 mg + 12,5 mg	comprimido	0,00	0,00	3,38	0,00	0,00	3,38	0,00	0,00
Candesartana, cilexetila 16mg	comprimido	0,00	0,00	3,18	0,00	3,18	3,18	0,00	0,00
Capsaicina 0,025 % loc. *	frasco	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	17,00	0,00	0,00
Captopril 12,5 mg	comprimido	0,00	0,00	0,91	0,40	0,40	0,57	0,00	0,00
Captopril 25 mg	comprimido	0,00	0,01	1,47	0,62	0,49	0,86	0,00	0,00
Carmelose sódica 10 mg/mL	dose	0,00	0,00	0,00	0,00	0,02	0,02	0,00	0,00
Carmelose sódica 5 mg/mL sol. oft.	comprimido	0,00	0,00	0,00	0,00	0,06	0,06	0,00	0,00
Carvedilol 6,25 mg	comprimido	0,00	0,07	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Castanha da índia 100 mg	comprimido	0,00	0,00	0,00	0,00	0,42	0,42	0,00	0,00
Cavalinha 128 mg	cápsula	0,00	0,00	0,00	0,00	0,47	0,47	0,00	0,00
Cefalexina monoidratada 500 mg	drágea	0,00	0,15	3,98	1,72	2,75	2,81	0,00	0,00
Cefepima, cloridrato 2 g	frasco ampola	0,00	0,00	122,65	81,68	120,56	108,30	0,00	0,00
Ceftriaxona sódica 1 g	frasco ampola	0,00	0,00	101,77	27,33	22,89	50,66	0,00	0,00
Cefuroxima sódica 500 mg	comprimido	0,00	0,00	9,38	5,88	0,00	7,63	0,00	0,00

Continuação

Medicamento	Unidade de Custo	Valor HU (R\$)	Valor SUS (R\$)	Valor Marca (R\$)	Valor Genérico (R\$)	Valor Similar (R\$)	Média Particular (R\$)	Valor Ações Judiciais (R\$)	Valor Plano (R\$)
Celecoxibe 100 mg	cápsula	0,00	0,00	2,05	0,00	0,00	2,05	0,00	0,00
Celecoxibe 200 mg	cápsula	0,00	0,00	3,34	0,00	0,00	3,34	0,00	0,00
Cetoconazol 20 mg/g	tubo	0,00	0,00	22,68	12,55	15,86	17,03	0,00	0,00
Cetoconazol 200 mg	comprimido	0,00	0,00	3,06	1,79	2,01	2,28	0,00	0,00
Cetoprofeno 100 mg	comprimido	0,00	0,00	1,56	1,00	0,00	1,28	0,00	0,00
Cetoprofeno 150 mg	comprimido	0,00	0,00	3,14	0,00	0,00	3,14	0,00	0,00
Cetoprofeno 200 mg	comprimido	0,00	0,00	2,60	0,00	0,00	2,60	0,00	0,00
Cetoprofeno 50 mg/mL	ampola	0,00	0,00	2,57	1,62	2,12	2,10	0,00	0,00
Cetotifeno, fumarato 0,25 mg/mL sol. oft.	gotas	0,00	0,00	0,28	0,00	0,19	0,24	0,00	0,00
Ciclobenzaprina, cloridrato 10 mg	comprimido	0,00	0,00	1,18	0,75	0,80	0,91	0,00	0,00
Ciclobenzaprina, cloridrato 5 mg	comprimido	0,00	0,00	1,06	0,67	0,74	0,82	0,00	0,00
Ciclopirox olamina 80 mg/g esm.	frasco	0,00	0,00	115,56	0,00	93,52	104,54	0,00	0,00
Cilostazol 100 mg	comprimido	0,00	0,00	1,59	0,99	1,34	1,31	0,00	0,00
Cilostazol 50 mg	comprimido	0,00	0,00	0,75	0,50	0,68	0,64	0,00	0,00
Ciprofibrato 100 mg	comprimido	0,00	0,39	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Ciprofloxacino, cloridrato 500 mg	comprimido	0,00	0,06	12,82	4,44	3,99	7,08	0,00	0,00
Citalopram, bromidrato 20mg	comprimido	0,00	0,00	5,57	2,49	2,02	3,36	0,00	0,00
Clindamicina, fosfato + peróxido de benzoíla	tubo	0,00	0,00	35,74	0,00	0,00	35,74	0,00	0,00
Clobetasol, propionato	tubo	0,00	0,00	19,62	10,95	18,28	16,28	0,00	0,00
Clomipramina, cloridrato	drágea	0,00	0,00	1,16	0,74	0,96	0,95	0,00	0,00

Continuação

Medicamento	Unidade de Custo	Valor HU (R\$)	Valor SUS (R\$)	Valor Marca (R\$)	Valor Genérico (R\$)	Valor Similar (R\$)	Média Particular (R\$)	Valor Ações Judiciais (R\$)	Valor Plano (R\$)
Clonazepam 0,25 mg	comprimido	0,00	0,00	0,13	0,00	0,00	0,13	0,00	0,00
Clonazepam 0,5 mg	comprimido	0,00	0,00	0,25	0,16	0,22	0,21	0,00	0,00
Clonazepam 2 mg	comprimido	0,00	0,00	0,44	0,29	0,36	0,36	0,00	0,00
Clonazepam 2,5 mg/mL	gotas	0,00	0,00	0,03	0,02	0,03	0,03	0,00	0,00
Clonixinato de lisina	comprimido	0,00	0,00	0,00	0,00	0,90	0,90	0,00	0,00
Clopidogrel, bissulfato	comprimido	0,00	0,00	7,76	3,91	4,83	5,50	0,00	0,00
Cloranfenicol, estearato + collagenase 10 mg + 0,6 UI/g pom.	tubo	0,00	0,00	42,05	0,00	34,02	38,04	0,00	0,00
Cloroquina, difosfato 250 mg	comprimido	0,00	0,00	0,00	0,00	0,74	0,74	0,00	0,00
Cloroquina, difosfato 70 mg *	cápsula	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,23	0,00	0,00
Clortalidona 12,5 mg	comprimido	0,00	0,00	0,22	0,13	0,27	0,21	0,00	0,00
Colecalciferol 50.000 UI *	cápsula	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,81	0,00	0,00
Condroitina, sulfato + sulfato de glicosamina 500 mg + 400 mg	cápsula	0,00	0,00	0,00	0,00	2,02	2,02	0,00	0,00
Cordia verbenacea 5 mg/g cr.	tubo	0,00	0,00	27,00	0,00	0,00	27,00	0,00	0,00
Deflazacorte 6 mg	comprimido	0,00	0,00	2,05	1,33	1,70	1,69	0,82	0,00
Deflazacorte 7,5 mg	comprimido	0,00	0,00	0,00	0,00	1,79	1,79	0,00	0,00
Desonida 0,5 mg/g pom.	tubo	0,00	0,00	16,98	15,83	15,28	16,03	0,00	0,00
Dexametasona, acetato + nitrato de tiamina + cloridrato de piridoxina + cianocobalamina + cloridrato de procaína 4 mg + 100 mg + 100 mg + 5.000 mcg + 50 mg	ampola	0,00	1,40	0,00	0,00	6,89	6,89	0,00	0,00

Continuação

Medicamento	Unidade de Custo	Valor HU (R\$)	Valor SUS (R\$)	Valor Marca (R\$)	Valor Genérico (R\$)	Valor Similar (R\$)	Média Particular (R\$)	Valor Ações Judiciais (R\$)	Valor Plano (R\$)
Dexametasona, acetato + sulfato de neomicina 1 mg + 5 mg/g cr.	tubo	0,00	0,00	11,50	0,00	0,00	11,50	0,00	0,00
Dexametasona, fosfato dissódico + acetato de dexametasona 2 mg + 8 mg/mL	ampola	0,00	0,00	6,73	0,00	0,00	6,73	0,00	0,00
Dexametasona, fosfato dissódico 2 mg/mL	ampola	0,00	0,00	6,70	2,54	7,88	5,71	0,00	0,00
Dexpanthenol 50 mg/g pom.	tubo	0,00	0,00	0,00	0,00	11,04	11,04	0,00	0,00
Diazepam 10 mg	comprimido	0,00	0,02	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Diazepam 5 mg	comprimido	0,00	0,02	0,34	0,21	0,30	0,28	0,00	0,00
Diclofenaco dietilamônio 11,6 mg/g gel	tubo	0,00	0,00	15,31	9,52	15,36	13,40	0,00	0,00
Diclofenaco potássico 50 mg	comprimido	0,00	0,00	1,04	0,60	0,56	0,73	0,00	0,00
Diclofenaco sódico 100 mg	comprimido	0,00	0,00	1,58	1,20	1,22	1,33	0,00	0,00
Diclofenaco sódico 25 mg/mL	ampola	0,00	0,00	2,08	1,01	2,17	1,75	0,00	0,00
Diclofenaco sódico 50 mg	comprimido	0,00	0,00	1,05	0,55	0,46	0,69	0,00	0,00
Diclofenaco sódico 75 mg	comprimido	0,00	0,00	1,15	0,00	0,93	1,04	0,00	0,00
Diltiazem, cloridrato 90 mg	comprimido	0,00	0,00	1,19	0,00	1,20	1,20	0,00	0,00
Dimenidrinato + cloridrato de piridoxina + glicose + frutose 3 mg + 5 mg + 100 mg + 100 mg/mL	ampola	1,61	1,93	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Dimenidrinato + cloridrato de piridoxina 50 mg + 10 mg	comprimido	0,00	0,00	0,44	0,00	0,45	0,44	0,00	0,00
Dimenidrinato 100 mg	comprimido	0,00	0,10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Continuação

Medicamento	Unidade de Custo	Valor HU (R\$)	Valor SUS (R\$)	Valor Marca (R\$)	Valor Genérico (R\$)	Valor Similar (R\$)	Média Particular (R\$)	Valor Ações Judiciais (R\$)	Valor Plano (R\$)
Diosmina + hesperidina 450 mg + 50 mg	comprimido	0,00	0,00	2,04	0,00	1,57	1,80	0,00	0,00
Dipiridamol 50 mg	comprimido	0,00	0,00	0,17	0,00	0,00	0,17	0,00	0,00
Dipirona sódica + cafeína + citrato de orfenadrina 300 mg + 50 mg + 35 mg	comprimido	0,00	0,00	0,37	0,00	0,55	0,46	0,00	0,00
Dipirona sódica + cafeína + mucato de isometepteno 300 mg + 30 mg + 30 mg	comprimido	0,00	0,00	0,69	0,00	0,54	0,61	0,00	0,00
Dipirona sódica + cloridrato de prometazina + cloridrato de adifenina 500 mg + 5 mg + 10 mg/1,5 mL	gotas	0,00	0,00	0,05	0,00	0,05	0,05	0,00	0,00
Dipirona sódica 500 mg	comprimido	0,00	0,03	0,72	0,33	0,42	0,49	0,00	0,00
Dipirona sódica 500 mg/mL	ampola	0,00	0,30	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Dipirona sódica 500 mg/mL	gotas	0,00	0,00	0,03	0,02	0,02	0,02	0,00	0,00
Domperidona, maleato 10 mg	comprimido	0,00	0,00	0,48	0,31	0,41	0,40	0,20	0,00
Doxiciclina, cloridrato 100 mg	drágea	0,00	0,00	2,72	1,63	1,50	1,95	0,00	0,00
Duloxetina, cloridrato 30 mg	cápsula	0,00	0,00	4,50	0,00	0,00	4,50	0,00	0,00
Duloxetina, cloridrato 60 mg	cápsula	0,00	0,00	9,00	0,00	0,00	9,00	0,00	0,00
Enalapril, maleato + hidrocloretozida 20 mg + 12,5 mg	comprimido	0,00	0,00	1,50	1,56	1,32	1,46	0,00	0,00
Enalapril, maleato 10 mg	comprimido	0,00	0,02	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Enalapril, maleato 20 mg	comprimido	0,00	0,00	1,04	1,06	0,98	1,03	0,00	0,00
Enoxaparina sódica 40 mg	seringa	0,00	0,00	0,00	0,00	40,86	40,86	0,00	0,00

Continuação

Medicamento	Unidade de Custo	Valor HU (R\$)	Valor SUS (R\$)	Valor Marca (R\$)	Valor Genérico (R\$)	Valor Similar (R\$)	Média Particular (R\$)	Valor Ações Judiciais (R\$)	Valor Plano (R\$)
Eritropoietina humana 4.000 UI	frasco ampola	0,00	12,19	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Escitalopram, oxalato 10 mg	comprimido	0,00	0,00	5,27	0,00	3,10	4,18	0,00	0,00
Escopolamina, butilbrometo + dipirona sódica 10 mg + 250 mg	comprimido	0,00	0,00	0,52	0,00	0,59	0,55	0,00	0,00
Escopolamina, butilbrometo 10 mg	drágea	0,00	0,00	0,48	0,00	0,70	0,59	0,00	0,00
Escopolamina, butilbrometo 10 mg/mL	gotas	0,00	0,00	0,03	0,02	0,00	0,02	0,00	0,00
Esomeprazol magnésio 20 mg	comprimido	0,00	0,00	5,14	0,00	0,00	5,14	0,00	0,00
Esomeprazol magnésio 40 mg	comprimido	0,00	0,00	7,19	0,00	0,00	7,19	0,00	0,00
Espironolactona 25 mg	comprimido	0,00	0,08	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Etanercepte 25 mg	seringa	0,00	630,54	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Etanercepte 50 mg	seringa	0,00	1.046,69	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Etodolaco 400 mg	comprimido	0,00	0,00	0,00	0,00	0,86	0,86	0,00	0,00
Etoricoxibe 60 mg	comprimido	0,00	0,00	4,52	0,00	0,00	4,52	0,00	0,00
Etoricoxibe 90 mg	comprimido	0,00	0,00	5,04	0,00	0,00	5,04	0,00	0,00
Ezetimiba + sinvastatina 10 mg + 20 mg	comprimido	0,00	0,00	3,45	0,00	3,76	3,61	0,00	0,00
Ezetimiba + sinvastatina 10 mg + 40 mg	comprimido	0,00	0,00	6,04	0,00	5,93	5,98	0,00	0,00
Fenazopiridina, cloridrato 100 mg	drágea	0,00	0,00	0,39	0,00	0,39	0,39	0,00	0,00
Fenazopiridina, cloridrato 200 mg	drágea	0,00	0,00	0,67	0,00	0,84	0,76	0,00	0,00

Continuação

Medicamento	Unidade de Custo	Valor HU (R\$)	Valor SUS (R\$)	Valor Marca (R\$)	Valor Genérico (R\$)	Valor Similar (R\$)	Média Particular (R\$)	Valor Ações Judiciais (R\$)	Valor Plano (R\$)
Fenilbutazona cálcica + paracetamol + carisoprodol 300 mg + 82,5 mg + 150 mg	comprimido	0,00	0,00	0,00	0,00	0,48	0,48	0,00	0,00
Fenofibrato 200 mg	cápsula	0,00	0,00	2,63	1,71	0,00	2,17	0,00	0,00
Fenoterol, bromidrato 5 mg/mL	gotas	0,00	0,00	0,01	0,01	0,02	0,01	0,00	0,00
Ferripolimaltose 100 mg	comprimido	0,00	0,00	0,00	0,00	1,27	1,27	0,00	0,00
Fexofenadina, cloridrato 180 mg	comprimido	0,00	0,00	5,17	3,29	3,71	4,06	0,00	0,00
Fluconazol 100 mg *	cápsula	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	2,07	0,00	0,00
Fluconazol 150 mg	cápsula	0,00	0,11	42,15	19,92	15,11	25,73	0,00	0,00
Fluoxetina, cloridrato 20 mg	cápsula	0,00	0,03	4,98	1,61	1,70	2,76	0,00	0,00
Fluticasona, furoato 27,5 mg/dose spray nas.	dose	0,00	0,00	0,00	0,00	0,30	0,30	0,00	0,00
Fólico, ácido 5 mg	comprimido	0,00	0,02	0,00	0,00	0,50	0,50	0,03	0,00
Formoterol, fumarato + budesonida 12 mcg + 400 mcg	cápsula	0,00	0,95	1,66	0,00	1,51	1,59	0,00	0,00
Formoterol, fumarato + budesonida 12 mcg + 400 mcg/dose	dose	0,00	0,00	1,82	0,00	0,00	1,82	0,00	0,00
Formoterol, fumarato + budesonida 6 mcg + 200 mcg	cápsula	0,00	0,00	0,00	0,00	1,23	1,23	0,00	0,00
Formoterol, fumarato + budesonida 6 mcg + 200 mcg/dose	dose	0,00	0,00	1,64	0,00	0,00	1,64	0,00	0,00
Formoterol, fumarato 12 mcg	cápsula	0,00	0,82	1,66	0,00	1,23	1,45	0,00	0,00

Continuação

Medicamento	Unidade de Custo	Valor HU (R\$)	Valor SUS (R\$)	Valor Marca (R\$)	Valor Genérico (R\$)	Valor Similar (R\$)	Média Particular (R\$)	Valor Ações Judiciais (R\$)	Valor Plano (R\$)
Fosfomicina trometamol 3 g	envelope	0,00	0,00	36,61	0,00	0,00	36,61	0,00	0,00
Furosemida 40 mg	comprimido	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Gabapentina 300 mg	cápsula	0,00	0,00	3,12	1,94	2,56	2,54	0,00	0,00
Gatifloxacino 3mg/mL sol. oft.	gotas	0,00	0,00	0,25	0,00	0,00	0,25	0,00	0,00
Gentamicina, sulfato + fosfato dissódico de betametasona 3 mg + 1 mg/mL sol. oft.	gotas	0,00	0,00	0,04	0,03	0,06	0,04	0,00	0,00
Gentamicina, sulfato 40 mg/mL	ampola	0,00	0,00	6,18	2,68	3,53	4,13	0,00	0,00
Glibenclamida 5 mg	comprimido	0,00	0,01	0,34	0,21	0,22	0,26	0,00	0,00
Glimepirida 4 mg	comprimido	0,00	0,00	3,02	1,53	1,58	2,04	0,00	0,00
Hidroclorotiazida 25 mg	comprimido	0,00	0,01	0,20	0,13	0,17	0,17	0,00	0,00
Hidroclorotiazida 50 mg	comprimido	0,00	0,00	0,31	0,18	0,21	0,23	0,00	0,00
Hidrocolóide + alginato de cálcio+ alginato de sódio	tubo	0,00	0,00	0,00	0,00	63,01	63,01	0,00	0,00
Hidrocortisona, succinato sódico 100 mg	frasco ampola	0,68	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Hidroxicloroquina, sulfato 400 mg	comprimido	0,00	0,00	2,62	1,70	1,95	2,09	0,00	0,00
Hidroxizina, cloridrato 25 mg	comprimido	0,00	0,00	0,00	0,00	0,64	0,64	0,00	0,00
Hipromelose 0,3 % sol. oft.	gotas	0,00	0,00	0,14	0,00	0,00	0,14	0,00	0,00
Ibandrônico, ácido 150 mg	comprimido	0,00	0,00	159,82	0,00	0,00	159,82	0,00	0,00
Ibuprofeno 300 mg	comprimido	0,00	0,03	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Ibuprofeno 400 mg	comprimido	0,00	0,00	1,25	0,79	1,28	1,11	0,00	0,00

Continuação

Medicamento	Unidade de Custo	Valor HU (R\$)	Valor SUS (R\$)	Valor Marca (R\$)	Valor Genérico (R\$)	Valor Similar (R\$)	Média Particular (R\$)	Valor Ações Judiciais (R\$)	Valor Plano (R\$)
Indapamida 1,5 mg	comprimido	0,00	0,00	0,82	0,00	0,51	0,66	0,00	0,00
Infliximabe 10 mg/10mL	frasco ampola	0,00	1.636,87	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Ipratrópio, brometo 0,25 mg/mL	gotas	0,00	0,00	0,04	0,02	0,03	0,03	0,00	0,00
Irbesartana+hidroclorotiazida 150 mg + 12,5 mg	comprimido	0,00	0,00	3,44	0,00	0,00	3,44	0,00	0,00
Irbesartana 300 mg	comprimido	0,00	0,00	3,44	0,00	0,00	3,44	0,00	0,00
Isoniazida 100 mg	comprimido	0,00	0,02	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Isossorbida, mononitrato 20 mg	comprimido	0,00	0,10	0,40	0,24	0,33	0,32	0,00	0,00
Ivermectina 6 mg	comprimido	0,00	0,49	6,19	0,00	4,76	5,47	0,00	0,00
Lansoprazol 30 mg	cápsula	0,00	0,00	4,02	3,39	2,68	3,36	0,00	0,00
Leflunomida 20 mg	comprimido	0,00	4,88	11,42	0,00	0,00	11,42	0,00	0,00
Levofloxacino hemidratado 500 mg	comprimido	0,00	0,00	15,53	6,93	7,49	9,99	0,00	0,00
Levotiroxina sódica 100 mcg	comprimido	0,00	0,02	0,29	0,00	0,57	0,43	0,00	0,00
Levotiroxina sódica 125 mcg	comprimido	0,00	0,00	0,53	0,00	0,68	0,60	0,00	0,00
Levotiroxina sódica 175 mcg	comprimido	0,00	0,00	0,58	0,00	0,68	0,63	0,00	0,00
Levotiroxina sódica 25 mcg	comprimido	0,00	0,05	0,31	0,00	0,46	0,39	0,00	0,00
Levotiroxina sódica 50 mcg	comprimido	0,00	0,04	0,34	0,00	0,53	0,44	0,00	0,00
Levotiroxina sódica 75 mcg	comprimido	0,00	0,00	0,37	0,00	0,59	0,48	0,00	0,00
Levotiroxina sódica 88 mcg	comprimido	0,00	0,00	0,45	0,29	0,62	0,45	0,27	0,00
Loratadina + sulfato de pseudoefedrina 5 mg + 120 mg	drágea	0,00	0,00	2,84	1,74	2,35	2,31	0,00	0,00
Losartana potássica 25 mg	comprimido	0,00	0,00	0,61	0,00	0,81	0,71	0,00	0,00

Continuação

Medicamento	Unidade de Custo	Valor HU (R\$)	Valor SUS (R\$)	Valor Marca (R\$)	Valor Genérico (R\$)	Valor Similar (R\$)	Média Particular (R\$)	Valor Ações Judiciais (R\$)	Valor Plano (R\$)
Losartana potássica 50 mg	comprimido	0,00	0,05	1,30	0,99	1,23	1,17	0,00	0,00
Losartana potássica + hidroclorotiazida 100 mg + 25 mg	comprimido	0,00	0,00	2,60	1,93	1,99	2,17	0,00	0,00
Lubrificante oftálmico sol. oft.	gotas	0,00	0,00	0,00	0,00	0,08	0,08	0,00	0,00
Meloxicam 10 mg/mL	ampola	0,00	0,00	7,27	4,03	5,26	5,52	0,00	0,00
Meloxicam 15 mg	comprimido	0,00	0,00	3,93	2,01	2,46	2,80	0,00	0,00
Meloxicam + prednisona + famotidina + difosfato de cloroquina 10 mg + 40 mg + 250 mg + 5 mg *	cápsula	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,52	0,00	0,00
Metenamina + cloreto de metiltionínio + cloridrato de acriflavina + beladona po 150 mg + 20 mg + 15 mg + 15 mg	drágea	0,00	0,00	0,00	0,00	0,58	0,58	0,00	0,00
Metformina, cloridrato 850 mg	comprimido	0,00	0,02	0,58	0,34	0,48	0,47	0,00	0,00
Metoclopramida, cloridrato 10 mg	comprimido	0,00	0,01	0,28	0,18	0,30	0,25	0,00	0,00
Metoclopramida, cloridrato 4 mg/mL	gotas	0,00	0,00	0,03	0,02	0,02	0,02	0,00	0,00
Metoprolol, succinato 25 mg	comprimido	0,00	0,00	0,54	0,00	0,00	0,54	0,00	0,00
Metoprolol, succinato 50 mg	comprimido	0,00	0,00	1,09	0,00	0,00	1,09	0,00	0,00
Metotrexato de sódio 2,5 mg	comprimido	0,00	0,43	0,00	0,00	0,94	0,94	0,00	0,00
Metotrexato de sódio 25 mg/mL	mL	4,89	3,12	0,00	0,00	13,65	13,65	3,12	0,00
Metronidazol 250 mg	comprimido	0,00	0,02	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Continuação

Medicamento	Unidade de Custo	Valor HU (R\$)	Valor SUS (R\$)	Valor Marca (R\$)	Valor Genérico (R\$)	Valor Similar (R\$)	Média Particular (R\$)	Valor Ações Judiciais (R\$)	Valor Plano (R\$)
Metronidazol 400 mg	comprimido	0,00	0,00	0,63	0,38	0,47	0,49	0,00	0,00
Miconazol, nitrato + tinidazol 20 mg + 30 mg/g cr.	tubo	0,00	0,00	30,03	17,53	19,33	22,30	0,00	0,00
Miconazol, nitrato 20mg/g cr.	tubo	0,00	1,19	21,30	13,54	22,27	19,04	0,00	0,00
Mikania glomerata + associacao xpe	frasco	0,00	0,00	0,00	0,00	13,670	13,67	0,00	0,00
Minoxidil 2% loc.*	frasco	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	14,00	0,00	0,00
Mirtazapina 15 mg	comprimido	0,00	0,00	3,52	0,00	0,00	3,52	0,00	0,00
Mometasona, furoato 1mg/g cr.	tubo	0,00	0,00	32,54	18,31	25,30	25,38	0,00	0,00
Moxifloxacino, cloridrato 400 mg	comprimido	0,00	0,00	20,59	0,00	0,00	20,59	0,00	0,00
Mupirocina 20 mg/g cr.	tubo	0,00	0,00	31,07	20,16	29,58	26,94	0,00	0,00
Naproxeno sódico 500 mg	comprimido	0,00	0,00	1,60	0,91	1,07	1,20	0,00	0,00
Neomicina, sulfato + bacitracina zíncica 5 mg + 250 UI/g pom.	tubo	0,00	0,60	8,01	8,05	9,71	8,59	0,00	0,00
Nimesulida 100 mg	comprimido	0,00	0,02	2,08	1,21	1,34	1,55	0,00	0,00
Nimesulida + prednisolona + fosfato de codeína 100mg + 2,5mg +30mg *	comprimido	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,81	0,00	0,00
Nistatina + óxido de zinco 100.000 UI + 200 mg/g	tubo	0,00	0,00	34,71	21,77	22,33	26,27	0,00	0,00
Nistatina 100.000 UI/g cr.vag.	tubo	0,00	0,00	15,46	9,43	16,54	13,81	0,00	0,00
Nistatina 100.000 UI/mL susp. oral	frasco	0,00	0,00	25,05	14,33	17,66	19,01	0,00	0,00
Nitrendipino 20 mg	comprimido	0,00	0,00	1,46	0,90	2,09	1,48	0,00	0,00

Continuação

Medicamento	Unidade de Custo	Valor HU (R\$)	Valor SUS (R\$)	Valor Marca (R\$)	Valor Genérico (R\$)	Valor Similar (R\$)	Média Particular (R\$)	Valor Ações Judiciais (R\$)	Valor Plano (R\$)
Nitrofurantoína sódica+ sulfametoxipiridazina sódica+ fenilzodiamina piridina 125 mg + 50 mg + 50 mg	drágea	0,00	0,00	0,00	0,00	1,37	1,37	0,00	0,00
Nitrofurantoína sódica 100 mg	cápsula	0,00	0,10	0,31	0,00	0,30	0,31	0,00	0,00
Norfloxacino 400 mg	comprimido	0,00	0,05	3,20	1,89	2,03	2,37	0,00	0,00
Nortriptilina, cloridrato 25 mg	comprimido	0,00	0,00	0,82	0,53	0,49	0,62	0,00	0,00
Olmesartana medoxomila + besilato de anlodipino 40 mg + 5 mg	comprimido	0,00	0,00	3,75	0,00	0,00	3,75	0,00	0,00
Olmesartana medoxomila + hidroclorotiazida 20 mg + 12,5 mg	comprimido	0,00	0,00	2,79	0,00	2,79	2,79	0,00	0,00
Omeprazol magnésico 10 mg	cápsula	0,00	0,00	1,05	1,14	1,28	1,16	0,00	0,00
Omeprazol magnésico 20 mg	cápsula	0,00	0,02	2,02	2,15	1,90	2,02	0,00	0,00
Ondansetrona, cloridrato 8 mg	comprimido	0,00	0,00	31,94	10,48	13,26	18,56	0,00	0,00
Panax ginseng + vitaminas + sais minerais 200 mg	comprimido	0,00	0,00	0,00	0,00	1,43	1,43	0,00	0,00
Pantonetato de cálcio +cistina+nitrato de tiamina +levedura +queratina+ácido benzóico 60mg +20mg + 60mg + 100mg + 20mg + 20mg	cápsula	0,00	0,00	0,00	0,00	28,83	28,83	0,00	0,00
Pantoprazol sódico 20 mg	comprimido	0,00	0,00	3,83	1,72	1,94	2,49	0,13	0,00

Continuação

Medicamento	Unidade de Custo	Valor HU (R\$)	Valor SUS (R\$)	Valor Marca (R\$)	Valor Genérico (R\$)	Valor Similar (R\$)	Média Particular (R\$)	Valor Ações Judiciais (R\$)	Valor Plano (R\$)
Pantoprazol sódico 40 mg	comprimido	0,00	0,00	6,64	2,98	3,13	4,25	0,00	0,00
Paracetamol+ carisoprodol+ cafeína 350mg + 150mg +50 mg	comprimido	0,00	0,00	0,00	0,00	0,82	0,82	0,00	0,00
Paracetamol + carisoprodol + diclofenaco sódico + cafeína 300 mg + 125 mg + 50 mg + 30 mg	comprimido	0,00	0,00	1,11	0,00	0,90	1,00	0,00	0,00
Paracetamol + cloridrato de pseudoefedrina 500 mg + 30 mg	comprimido	0,00	0,00	0,50	0,32	0,00	0,41	0,00	0,00
Paracetamol + fosfato de codeína 500 mg + 30 mg	comprimido	0,00	0,47	1,64	1,07	1,45	1,39	0,00	0,00
Paracetamol 200 mg/mL	gotas	0,00	0,00	0,05	0,02	0,03	0,03	0,00	0,00
Paracetamol 500 mg	comprimido	0,00	0,02	0,82	0,32	0,38	0,51	0,00	0,00
Paracetamol 750 mg	comprimido	0,00	0,00	1,07	0,50	0,60	0,72	0,00	0,00
Passiflora + crataegus + salix alba 100mg + 30 mg + 100 mg	drágea	0,00	0,00	0,00	0,00	0,88	0,88	0,00	0,00
Penciclovir 10 mg/g cr.	tubo	0,00	0,00	0,00	0,00	20,00	20,00	0,00	0,00
Periciazina 10 mg/mL	gotas	0,00	0,00	0,00	0,00	0,03	0,03	0,00	0,00
Pilocarpina, cloridrato 5 mg *	cápsula	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,37	0,00	0,00
Pinavério, brometo 100 mg	comprimido	0,00	0,00	3,30	0,00	0,00	3,30	0,00	0,00
Pirenoxina sódica 0,085% sol. oft.	gotas	0,00	0,00	0,06	0,00	0,00	0,06	0,00	0,00
Piridoxina, cloridrato+ niacina + ferro + cafeína 5mg + 10mg + 1,2mL + 7,5mg/15 mL xpe	frasco	0,00	0,00	0,00	0,00	12,02	12,02	0,00	0,00

Continuação

Medicamento	Unidade de Custo	Valor HU (R\$)	Valor SUS (R\$)	Valor Marca (R\$)	Valor Genérico (R\$)	Valor Similar (R\$)	Média Particular (R\$)	Valor Ações Judiciais (R\$)	Valor Plano (R\$)
Piroxicam 20 mg	cápsula	0,00	0,00	1,81	0,88	0,82	1,17	0,00	0,00
Piroxicam 5 mg/g gel	tubo	0,00	0,00	24,14	14,34	15,19	17,89	0,00	0,00
Polivitaminas + poliminerais	comprimido	0,00	0,00	0,00	0,00	1,16	1,16	0,00	0,00
Prednisolona 1% sol. oft.	gotas	0,00	0,00	0,29	0,18	0,22	0,23	0,00	0,00
Prednisolona, fosfato dissódico 3 mg/mL	mL	0,00	0,00	0,21	0,15	0,25	0,20	0,00	0,00
Prednisolona 5 mg	comprimido	0,00	0,00	0,59	0,00	0,56	0,57	0,00	0,00
Prednisona + difosfato de cloroquina 2 mg + 70 mg *	cápsula	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,23	0,00	0,00
Prednisona 20 mg	comprimido	0,00	0,03	0,95	1,16	0,79	0,97	0,00	0,00
Prednisona 5 mg	comprimido	0,00	0,02	0,66	0,41	0,40	0,49	0,00	0,00
Propatilnitrato 10 mg	comprimido	0,00	0,00	0,33	0,00	0,00	0,33	0,00	0,00
Propranolol, cloridrato 40 mg	comprimido	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Quetiapina, fumarato 100 mg	comprimido	0,00	0,00	9,15	0,00	0,00	9,15	0,00	0,00
Quetiapina, fumarato 25 mg	comprimido	0,00	0,00	2,75	0,00	0,00	2,75	0,00	0,00
Quetiapina, fumarato 50 mg	comprimido	0,00	0,00	0,00	0,00	5,29	5,29	0,00	0,00
Racealfatocoferol, acetato 400 mg	cápsula	0,00	0,00	0,00	0,00	0,881	0,881	0,00	0,00
Raloxifeno, cloridrato 60 mg	comprimido	0,00	3,35	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Ramipril + besilato de anlodipino 5 mg + 5 mg	comprimido	0,00	0,00	1,32	0,00	0,00	1,32	0,00	0,00
Ramipril + hidroclorotiazida 5 mg + 12,5 mg	comprimido	0,00	0,00	1,26	0,00	0,00	1,26	0,00	0,00
Ranitidina, cloridrato 150 mg	comprimido	0,00	0,03	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Repaglinida 2 mg	comprimido	0,00	0,00	2,39	0,00	1,89	2,14	0,00	0,00

Continuação

Medicamento	Unidade de Custo	Valor HU (R\$)	Valor SUS (R\$)	Valor Marca (R\$)	Valor Genérico (R\$)	Valor Similar (R\$)	Média Particular (R\$)	Valor Ações Judiciais (R\$)	Valor Plano (R\$)
Retinol, acetato + colecalciferol 4.400 UI + 22.000 UI/mL	ampola	0,00	0,00	0,00	0,00	1,90	1,90	0,00	0,00
Retinol, acetato + colecalciferol 5.500 UI + 2.200 UI/mL	gotas	0,00	0,00	0,00	0,00	0,03	0,03	0,00	0,00
Risedronato sódico 35 mg	comprimido	0,00	0,00	44,74	24,61	13,72	27,69	0,00	0,00
Rituximabe 500 mg	frasco ampola	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	4.329,72	7.755,19
Rosuvastatina cálcica 10 mg	comprimido	0,00	0,00	3,85	0,00	3,85	3,85	0,00	0,00
Salbutamol, sulfato 100 mcg/dose	dose	0,00	0,017	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Salmeterol, xinafoato + propionato de fluticasona 50 mcg + 250 mcg/dose	dose	0,00	0,00	1,62	0,00	0,00	1,62	0,00	0,00
Salmeterol, xinafoato + propionato de fluticasona 50 mcg + 500 mcg/dose	dose	0,00	0,00	2,63	0,00	0,00	2,63	0,00	0,00
Secnidazol 1g	comprimido	0,00	0,00	9,96	6,05	6,96	7,66	0,00	0,00
Sertralina, cloridrato 100 mg	comprimido	0,00	0,00	6,94	4,20	4,21	5,12	0,00	0,00
Sertralina, cloridrato 50 mg	comprimido	0,00	0,00	3,12	2,19	2,01	2,44	0,00	0,00
Sibutramina, cloridrato 10 mg	cápsula	0,00	0,00	0,95	1,51	0,93	1,13	0,00	0,00
Sibutramina, cloridrato 15 mg	cápsula	0,00	0,00	1,15	1,96	1,11	1,41	0,00	0,00
Sinvastatina 10 mg	comprimido	0,00	0,00	3,94	1,58	0,92	2,15	0,00	0,00
Sinvastatina 20 mg	comprimido	0,00	0,04	4,06	1,93	0,97	2,32	0,00	0,00
Sinvastatina 40 mg	comprimido	0,00	0,00	4,05	2,28	1,66	2,67	0,00	0,00
Sódio, cloreto + cloreto benzalcônio 9mg + 0,1 mg/mL	frasco	0,00	0,00	0,00	0,00	8,37	0,00	0,00	0,00

Continuação

Medicamento	Unidade de Custo	Valor HU (R\$)	Valor SUS (R\$)	Valor Marca (R\$)	Valor Genérico (R\$)	Valor Similar (R\$)	Média Particular (R\$)	Valor Ações Judiciais (R\$)	Valor Plano (R\$)
Sódio, cloreto 0,9% sol.	frasco	0,00	0,00	0,00	12,37	8,86	10,62	0,00	0,00
Sulfametoxazol + sulfato de trimetoprima 400 mg + 80 mg	comprimido	0,00	0,04	0,83	0,42	0,63	0,63	0,00	0,00
Sulfassalazina 500 mg	comprimido	0,00	0,41	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Sulfato ferroso + ácido fólico + cianocobalamina 525 mg + 1 mg + 25 mcg	drágea	0,00	0,00	0,00	0,00	0,63	0,63	0,00	0,00
Sulfato ferroso + associação 400 mg	drágea	0,00	0,00	0,00	0,00	1,13	1,13	0,00	0,00
Sulfato ferroso 100 mg	drágea	0,00	0,00	0,00	0,00	1,28	1,28	0,00	0,00
Sulfato ferroso 150 mg	comprimido	0,00	0,00	0,00	0,00	0,60	0,60	0,00	0,00
Sulfato ferroso 250 mg	drágea	0,00	0,00	0,00	0,00	0,22	0,22	0,00	0,00
Sulfato ferroso 40 mg	drágea	0,00	0,02	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Sulpirida 50 mg	cápsula	0,00	0,00	0,43	0,00	0,62	0,53	0,00	0,00
Tenoxicam 20 mg	frasco ampola	0,00	3,55	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Teofilina 200 mg	cápsula	0,00	0,00	0,69	0,00	0,78	0,74	0,00	0,00
Terconazol 8 mg/g cr. vag.	tubo	0,00	0,00	38,46	25,00	31,66	31,71	0,00	0,00
Tetraciclina, cloridrato 500mg	cápsula	0,00	0,00	1,86	1,11	0,75	1,24	0,00	0,00
Ticlopidina, cloridrato 250 mg	comprimido	0,00	0,00	2,11	1,34	1,31	1,59	0,24	0,00
Timolol, maleato 5 mg/g sol. oft.	gotas	0,00	0,00	0,11	0,07	0,07	0,08	0,00	0,00
Tiotrópio, brometo 18 mcg	cápsula	0,00	0,00	11,52	0,00	0,00	11,52	0,00	0,00
Tramadol, cloridrato + paracetamol 37,5mg + 325mg	comprimido	0,00	0,00	4,40	0,00	2,90	3,65	0,00	0,00
Tramadol, cloridrato 500 mg	cápsula	0,00	0,00	3,94	2,03	2,66	2,88	0,00	0,00
Travoprost 0,04mg/mL sol.oft	gotas	0,00	0,00	1,67	0,00	0,00	1,67	0,00	0,00

Continuação

Medicamento	Unidade de Custo	Valor HU (R\$)	Valor SUS (R\$)	Valor Marca (R\$)	Valor Genérico (R\$)	Valor Similar (R\$)	Média Particular (R\$)	Valor Ações Judiciais (R\$)	Valor Plano (R\$)
Tretinoína 0,5 mg/g cr.	tubo	0,00	0,00	28,90	0,00	31,23	30,07	0,00	0,00
Triancinolona acetona 20mg/mL	ampola	0,00	0,00	0,00	0,00	56,70	56,70	0,00	0,00
Unha de gato 1%	cápsula	0,00	0,00	0,00	0,00	0,53	0,53	0,00	0,00
Valeriana officinalis + humulus lupulus 250 mg + 60 mg	comprimido	0,00	0,00	0,00	0,00	1,71	1,71	0,00	0,00
Valeriana officinalis 50 mg	comprimido	0,00	0,00	0,00	0,00	1,16	1,16	0,00	0,00
Valsartana + besilato de anlodipino 320 mg + 5 mg	comprimido	0,00	0,00	3,54	0,00	0,00	3,54	0,00	0,00
Valsartana + hidroclorotiazida 160 mg + 12,5 mg	comprimido	0,00	0,00	3,61	0,00	0,00	3,61	0,00	0,00
Valsartana + hidroclorotiazida 80 mg + 12,5 mg	comprimido	0,00	0,00	3,61	0,00	0,00	3,61	1,77	0,00
Valsartana 160 mg	cápsula	0,00	0,00	3,07	0,00	0,00	3,07	0,00	0,00
Valsartana 80 mg	cápsula	0,00	0,00	3,07	0,00	0,00	3,07	0,00	0,00
Varfarina sódica 2,5 mg	comprimido	0,00	0,00	0,40	0,00	0,00	0,40	0,00	0,00
Varfarina sódica 5 mg	comprimido	0,00	0,00	0,71	0,35	0,48	0,51	0,00	0,00
Venlafaxina, cloridrato 150mg	cápsula	0,00	0,00	9,60	5,89	4,47	6,65	0,00	0,00
Venlafaxina, cloridrato 50 mg	cápsula	0,00	0,00	0,00	2,09	0,00	2,09	0,00	0,00
Venlafaxina, cloridrato 75 mg	cápsula	0,00	0,00	6,77	3,40	3,00	4,39	0,00	0,00
Verapamil, cloridrato 80 mg	comprimido	0,00	0,04	0,00	0,00	1,81	1,81	0,00	0,00
Vitamina do complexo B	drágea	0,00	0,04	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Zoledrônico, ácido 4 mg/5mL	frasco ampola	0,00	0,00	1.509,08	0,00	0,00	1.509,08	0,00	1.049,36

Legenda: Cr. – Creme; Cr. vag. – Creme vaginal; Esm. – Esmalte; Loc. – Loção; Pom. – Pomada; Sol. – Solução; Sol. oft. – Solução oftálmica; Sol. oto. – Solução otológica; Spray nas. – Spray nasal; Susp. Oral – Suspensão oral; Xpe – Xarope. * Os campos em cinza representam os medicamentos manipulados ou não encontrados no *site* de consulta.

APÊNDICE G – Legenda dos grupos terapêuticos pertencentes à Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) e verificados neste estudo.

Grupos Terapêuticos	
A02	Fármacos para distúrbios relacionados à acidez
A03	Fármacos para distúrbios gastrointestinais funcionais
A04	Antieméticos e anti-ânsia
A07	Antidiarreicos, anti-inflamatórios intestinais/agentes anti-infecciosos
A08	Preparações antiobesidade, excluindo produtos <i>diet</i>
A10	Fármacos utilizados em diabetes
A11	Vitaminas
A12	Suplementos minerais
A13	Tônicos
B01	Agentes antitrombóticos
B02	Anti-hemorragicos
B03	Preparações antianêmicas
C01	Terapêutica cardíaca
C03	Diuréticos
C04	Vasodilatadores periféricos
C05	Vasoprotetores
C07	Agentes b-bloqueadores
C08	Bloqueadores dos canais de cálcio
C09	Agentes que atuam sobre o sistema renina-angiotensina
C10	Agentes modificadores de lipídeos
D01	Antifúngicos para uso dermatológico
D03	Preparações para o tratamento de feridas e úlceras
D06	Antibióticos e quimioterapêuticos para uso dermatológico
D07	Corticosteróides, preparações dermatológicas
D10	Preparações antiacne
D11	Outras preparações dermatológicas
G01	Anti-infecciosos e antisépticos ginecológicos
G03	Hormônios sexuais e moduladores do sistema genital
G04	Urológicos
H02	Corticosteróides para uso sistêmico
H03	Terapêutica tireoideia
J01	Antibacterianos para uso sistêmico
J02	Antimicóticos para uso sistêmico
J04	Antimicobacterianos
J05	Antivirais para uso sistêmico
L01	Agentes antineoplásicos

Grupos Terapêuticos	
L04	Imunossupressores
M01	Anti-inflamatórios e antireumáticos
M02	Preparações tópicas para dores articulares e musculares
M03	Relaxantes musculares
M05	Fármacos para o tratamento de doenças ósseas
N02	Analgésicos
N03	Antiepilépticos
N05	Psicolépticos
N06	Psicoanalépticos
P01	Antiprotozoários
P02	Anti-helmínticos
R01	Preparações nasais
R03	Fármacos para distúrbios obstrutivos das vias aéreas
R05	Preparações contra tosse e resfriados
R06	Anti-histamínicos para uso sistêmico
S01	Oftalmológicos
S02	Otológicos
V03	Todos os outros produtos terapêuticos
X	Sem classificação

11 ANEXOS

ANEXO A - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
Pró-Reitoria de Pesquisa e Extensão
Comitê de Ética na Pesquisa em Seres Humanos

CERTIFICADO *Nº 091*

O Comitê de Ética na Pesquisa em Seres Humanos (CEPSH) da Pró-Reitoria de Pesquisa e Extensão da Universidade Federal de Santa Catarina, instituído pela PORTARIA N.º0584/GR/99 de 04 de novembro de 1999, com base nas normas para a constituição e funcionamento do CEPSH, considerando o contido no Regimento Interno do CEPSH, **CERTIFICA** que os procedimentos que envolvem seres humanos no projeto de pesquisa abaixo especificado estão de acordo com os princípios éticos estabelecidos pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

APROVADO

PROCESSO: 103/08 FR- 193296

TÍTULO: Avaliação econômica do tratamento de pacientes portadores de Artrite Reumatóide, atendidos através do Programa de Medicamentos Excepcionais/MS, no município de Florianópolis, Santa Catarina.

AUTORES: Mareni Rocha Farias e Fabíola Bagatini.

DEPARTAMENTO.: Mestrado Farmácia / CCS/UFSC.

FLORIANÓPOLIS, 30 de junho de 2008.

Coordenador do CEPSH/UFSC - Prof.º Washington Portela de Souza

ANEXO B - Parecer da Diretoria de Benefícios do Instituto Nacional de Seguro Social - Ofício nº 13/DIRBEN/DGIBEN.



SBN Qd. 02, Lote 15, Bloco "E" 12º andar, CEP: 70.040.020 Fone: 3313-4412, 3313-4413.

Ofício nº 13/DIRBEN/DGIBEN

Brasília, 04 de maio de 2010.

À Professora
MARENI ROCHA FARIAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
Pró-Reitoria de Pesquisa e Extensão
Departamento de Projetos e Extensão
Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
Campus Prof. João David Ferreira Lima
Trindade - Florianópolis/SC
CEP 88.040-900

Senhora Professora,

1. Em atenção à solicitação do **Projeto nº 103/08**, encaminhamos, em anexo, CD contendo planilha com dados para subsidiar a tese de mestrado, da aluna **Fabiola Bagatini**, no Curso de Pós Graduação em Farmácia da **Universidade Federal de Santa Catarina**, contendo, GEX, CID, espécie do benefício, motivo cessação/suspensão, sexo, valor renda mensal, duração benefício, situação do benefício, data do início do benefício (DIB) e data da cessação do benefício (DCB).
2. Caso haja necessidade de maiores informações favor entrarem em contato pelo e-mail suelia.quimaraes@previdencia.gov.br ou marcia.pqueiroz@previdencia.gov.br.

Atenciosamente,


SUÉLIA MARIA VALADARES GUIMARÃES PEREIRA
Chefe da Divisão de Gerenciamento de Informações de Benefícios
DIRBEN/INSS



Proteção Social para o trabalhador e sua família