

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ**

**RAFAEL VENSON**

**ESTUDO CUSTO-UTILIDADE E DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DAS  
ANTICITOCINAS ADALIMUMABE, ETANERCEPTE E INFLIXIMABE NO  
TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATOIDE NO ESTADO DO PARANÁ**

**CURITIBA  
2011**

**RAFAEL VENSON**

**ESTUDO CUSTO-UTILIDADE E DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DAS  
ANTICITOCINAS ADALIMUMABE, ETANERCEPTE E INFLIXIMABE NO  
TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATOIDE NO ESTADO DO PARANÁ**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Orientador: Prof. Dr. Roberto Pontarolo

Coorientador: Prof. Dr. Cassyano Januário Correr

**CURITIBA  
2011**

Venson, Rafael

Estudo custo-utilidade e do impacto orçamentário das anticitocinas Adalimumabe, Etanercepte e Infliximabe no tratamento da artrite reumatoide no Estado do Paraná / Rafael Venson – Curitiba, 2011.

100 f.: il. ; 30 cm.

Orientador: Professor Dr. Roberto Pontarolo

Coorientador: Professor Dr. Cassyano Januário Corrêa

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

Inclui bibliografia

1. Avaliação de tecnologias em saúde. 2. Etanercepte. 3. Infliximabe. 4. Adalimumabe. 5. Artrite reumatoide. 6. Drogas biológicas.  
I. Pontarolo, Roberto. II. Corrêa, Cassyano Januário. III. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.


CDD 616.7227

# TERMO DE APROVAÇÃO

**RAFAEL VENSON**

**Título: AVALIAÇÃO ECONÔMICA E DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DAS ANTICITOCINAS ADALIMUMABE, ETANERCEPTE E INFLIXIMABE NO TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATOIDE NO ESTADO DO PARANÁ**

Dissertação aprovada como requisito parcial para a obtenção de grau de Mestre, no Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, da Universidade Federal do Paraná, área de concentração: Insumos, Medicamentos e Correlatos.

  
Prof. Dr. Roberto Pontarolo  
Orientador

  
Profa. Dra. Leila Beltrami Moreira  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

  
Prof. Dr. Everton Nunes Silva  
Departamento de Ciência e Tecnologia do Ministério da Saúde

Curitiba, 22 de setembro de 2011.

Àqueles que me permitiram tentar, fazer, arriscar,  
errar, crescer, sonhar, viver: meus pais, Ruth e  
Edson.

## AGRADECIMENTOS

Difícil é demonstrar minha gratidão às pessoas que foram essenciais à realização desse trabalho, resultado de muitos meses de trabalho, porém não restrito a essa dissertação, mas sim a um crescimento pessoal e profissional.

Agradeço primeiramente aos meus pais que não me deram somente a vida, mas sim me ensinaram a viver intensamente, com muita honra e honestidade; com muito amor, acima de tudo. Eles são meus alicerces e os verdadeiros responsáveis por todos meus feitos.

À minha irmã pelo apoio de sempre, pelas palavras, pelos conselhos. Pela disposição de me ajudar, independente de qualquer coisa. Você única, minha melhor amiga. Amo você, irmã, incondicionalmente.

À minha avó materna pela presença constante em minha vida, apesar da distância física; por todo o amor, carinho e momentos de diversão. Também aos meus avôs João, Moracy e Eugênio. Tenho certeza da presença deles ao meu lado em cada conquista, em cada momento importante.

A toda minha família, com carinho especial à minha madrinha Liliana - pela sabedoria, sensatez e amor – e meus tios Regina, Agnaldo, Mauri e Roseli, pela presença certa nos momentos mais divertidos.

Aos “mestres” Roberto Pontarolo e Cassyano Correr, pela confiança depositada em mim. Pela sabedoria compartilhada com seus orientandos. Acho que ser professor é muito mais do que ministrar aulas e aplicar prova; ser professor é realizar, dentro da Universidade, o que eles realizam, desafiando seus orientandos e sendo verdadeiros educadores. É um grande prazer e uma honra estar ao lado destes “grandes”.

A Astrid Wiens, que com certeza sabe da sua importância na concretização desse nosso trabalho.

A equipe de farmacêuticos do Centro de Medicamentos do Paraná (CEMEPAR), também essenciais na realização deste trabalho, em especial à Mônica C. Grochocki.

Agradeço também ao Dr. David Tilton e à equipe do Centro de Infusão do Hospital de Clínicas da UFPR e aos professores/pesquisadores da UFRJ: Cid Manso Vianna e Gabriela Mossegi pelos ensinamentos.

A todos do laboratório de Controle de Qualidade I da Universidade Federal do Paraná, que se tornaram meus amigos e companheiros. Em especial à Andréia Cristina Conegero Sanches e ao Mário Sérgio Piantavini.

Às amigas: Alline e Juliana, pela diversão proporcionada durante a graduação. Thalita, Thamara e Karen, grandes amigas, verdadeiras irmãs. Ao Carlos, que aos “45 do segundo tempo” surgiu para me ensinar o básico. A Tuti, uma grande mulher que esteve ao meu lado por muito tempo durante o desenvolvimento desse trabalho. A equipe de peritos criminais do laboratório de Química e Microanálises do Instituto de Criminalística do Paraná, que além de amigos, ensinaram a acreditar em mim e a sonhar alto. Também à Administração da Superintendência de Polícia Técnico-Científica de Goiás que permitiu minha ausência do Laboratório de Química e Toxicologia Forense durante alguns períodos para que eu pudesse concluir essa etapa da minha vida com êxito.

Não posso deixar de agradecer à CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Paraná.

Termino agradecendo a todos os profissionais de saúde, em especial, é claro, aos farmacêuticos que atuam com amor e dedicação, fazendo realmente a diferença em seu meio de convívio.

*"We are all apprentices in a craft where no one  
ever becomes a master"*

("Somos aprendizes de uma arte na qual  
ninguém se torna mestre")

Ernest Hemingway, 1958

## RESUMO

**Introdução:** Foram avaliadas três anticitocinas utilizadas para o tratamento da artrite reumatoide. Essas drogas, chamadas de biológicas, fazem parte do grupo de medicamentos da atenção especializada e são fornecidos à população pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Foi realizada uma avaliação econômica das anticitocinas e seu impacto orçamentário no Paraná, tomando como ano-base o ano de 2008. **Objetivo:** O objetivo desse trabalho foi definir se as anticitocinas adalimumabe, etanercepte e infliximabe apresentam diferenças de custo-efetividade para tratar da artrite reumatoide não-controlada, sob a perspectiva do SUS. Também se buscou determinar qual dessas alternativas terapêuticas apresenta melhor relação custo-utilidade e qual seria o impacto econômico da exclusão de algum(uns) desse(s) medicamento(s) do Programa de Atenção Especializada do Ministério da Saúde ou do crescimento do número de pacientes cadastrados que usam esses medicamentos, considerando as alternativas atualmente padronizadas no sistema. **Metodologia:** Dados de eficácia, segurança e tolerabilidade do uso das drogas foram obtidos de revisões sistemáticas e metanálises. O custo dos medicamentos foi calculado utilizando-se os preços pagos pelo Centro de Medicamentos do Paraná nas compras realizadas por licitações em 2008; outros custos diretos envolvidos no tratamento, como insumos e monitoração dos tratamentos foram obtidos da tabela do Sistema de Informação Ambulatorial do SUS - SIA/SUS, disponibilizada pelo DATASUS. O modelo de Markov foi utilizado para realizar a avaliação econômica. Valores como o escore de utilidade dos pacientes em cada estágio do tratamento foi calculado a partir dos valores de HAQ (*Health Assesment Questionnaire*) antes e depois do tratamento obtidos das mesmas revisões sistemáticas. Para o cálculo da relação custo-utilidade foi considerado horizonte temporal de 10 anos e ciclos de seis meses. A taxa de desconto aplicada foi de 5%. Foram realizadas análises de sensibilidade, variando a eficácia e o custo dos tratamentos. O impacto orçamentário das anticitocinas no Paraná foi calculado através da criação de diferentes cenários, considerando a taxa média de novos pacientes com artrite reumatoide incluídos no programa do SUS para receberem anticitocinas. **Resultados:** A avaliação de custo-utilidade, medida em Reais/Ano de Vida Ajustado por Qualidade (QALY) ganho, gerou os seguintes valores (em R\$/QALY): 511.633,00, 437.486,00 e 657.593,00 para o adalimumabe, etanercepte e infliximabe, respectivamente. A análise de custo incremental resultou em 307.793,00 e 259.200,00, para o adalimumabe e para o etanercepte, considerando como comparador-base o infliximabe. As análises de sensibilidade somente levaram a alterações na ordem das relações custo-utilidade para variações da ordem de 15% (custo do adalimumabe, nesse caso). Nas análises de impacto orçamentário, fazendo uma projeção do número de novos pacientes para 2009, baseado no último trimestre de 2008, verificou-se que, considerando os pacientes incluídos para tratamento com anticitocinas, isso geraria um custo adicional de aproximadamente R\$ 8.500.000,00, quando comparado ao ano de 2008. Isso representa um aumento anual de 3,3% dos gastos da SESA-PR com medicamentos. **Conclusão:** Observou-se uma grande discrepância entre os valores de custo-utilidade dos medicamentos; o tratamento com infliximabe custa aproximadamente 70% a mais por QALY, em comparação com o etanercepte. Essas informações devem ser avaliadas pelos tomadores de decisão para melhor alocação dos recursos. É interessante que as três opções de tratamento continuem sendo disponibilizadas por motivos de diferenças nas respostas clínicas dos pacientes, cabendo aos gestores estaduais e aos médicos a decisão do tratamento para cada paciente individualmente. **Palavras-chave:** avaliação de tecnologias em saúde; etanercepte; infliximabe; adalimumabe; artrite reumatoide; drogas biológicas.

## ABSTRACT

**Background:** Three anticitokines for treating rheumatoid arthritis (RA) were evaluated. These drugs, called biological drugs, are part of a group of medicines known as “specialized care medicines” due to their high costs and are provided by SUS, the Brazilian health system. An economic evaluation of anticitokines and its budget impact to Paraná, taking as reference the year of 2008. **Aims:** To define if the anticitokines adalimumab, etanercept and infliximab are different, in terms of cost-utility, to treat non-controlled rheumatoid arthritis, within SUS’s perspective. Also sought to determine which one of these therapeutic alternatives presents the best cost-utility relationship and what is the budget impact of exclusion of one or more of these drugs or of the increasing of number of patients registered to receive them, considering the standardized alternatives. **Methodology:** Efficacy, safety and tolerability data involved in these drugs using were obtained from actual and high quality systematic reviews and meta-analyses. The costs of the drugs were calculated using the prices payed by CEMEPAR (public organ responsible for medicine management on Paraná); other direct costs involved in treatment, such as insumes used and treatment monitoring were obtained from a public databank (SIA/SUS). Markov modeling was used to do the economic evaluation of the drugs. The utility of patients within each state of treatment was calculated using values of HAQ (Health Assessment Questionnaire) before and after the treatment obtained from the same systematic reviews. For calculus of cost-utility relationship, a time horizon of 10 years was used, with 6 months markov cycles. The discount rate was of 5%. Sensitivity analyses were made varying the effectiveness and cost of each treatment. The budget impact of anticitokines use in Paraná was estimated by creation of different frameworks, considering the mean rate of new RA patients receiving adalimumab, etanercept or infliximab. **Results:** Cost-effectiveness analysis (in Reais/Quality-Adjusted Life Years, or QALY, gained) led to the following values: 511.633,00, 437.486,00 and 657.593,00 for adalimumab, etanercept and infliximab treatment, respectively. Incremental cost-utility relationship resulted in 307.793,00 and 259.200,00 for adalimumabe and etanercept, respectively). Sensitivity analysis did not impact significantly on final result of cost-utility analyses. In budget impact analysis, making a estimation of the number of new patients for 2009, based on the last trimester of 2008, it was noticed that, considering patients included for treatment with anticitokines, it would increase resource needed of R\$ 8.500.000,00, approximately, when compared to 2008. This represents an annual increase of 3.3% of the government spending with medicines. **Conclusion:** A difference between the cost-utility values of the drugs was noticed; the treatment with infliximab costs almost 70% more per QALY than etanercept. These informations must be analyzed by the decision-makers to better resource allocation in the public health system. It is interesting that the three drug options continue to be disponibilized, since there are different clinical responses among the patients, leading to the gestores and to the physicians the role to decide the treatment for each patient individually.

**Keywords:** *health technologies assessment; etanercept; infliximab; adalimumab; rheumatoid arthritis; biological drugs*

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
<b>2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....</b>	<b>3</b>
2.1. ARTRITE REUMATOIDE .....	3
2.1.1. Patogênese .....	3
2.1.1.1. O Papel das Citocinas na Patofisiologia da Artrite Reumatoide .....	4
2.1.2. Aspectos Clínicos da Artrite Reumatoide .....	8
2.1.2.1 Diagnóstico e Avaliação da Progressão da Patologia .....	11
2.1.3. Aspectos Humanísticos da Artrite Reumatoide .....	13
2.1.4. Aspectos Econômicos da Artrite Reumatoide .....	14
2.1.5. Tratamento da Artrite Reumatoide .....	17
2.1.5.1. Drogas Modificadoras do Curso da Doença .....	18
2.1.5.2. Drogas Biológicas .....	19
2.2. AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE .....	22
2.2.1. Tipos de análises farmacoeconômicas .....	25
2.2.1.1. Análise de custo-efetividade .....	28
2.2.1.2. Análise de custo-utilidade .....	28
2.2.1.3. Análise de custo-benefício .....	29
2.2.1.4. Análise de custo-minimização .....	30
2.3. MÉTODOS EMPREGADOS NA AVALIAÇÃO ECONÔMICA .....	30
2.3.1. Perspectivas na avaliação de tecnologias em saúde .....	31
2.3.2. Desfechos medidos .....	32
2.3.3. Medindo e estimando custos .....	33
2.3.4. Análise de sensibilidade .....	35
2.3.5. Modelagem farmacoeconômica .....	35
2.3.5.1. Modelo de Markov .....	37
<b>3. JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS .....</b>	<b>39</b>
3.1. JUSTIFICATIVA .....	39
3.2. OBJETIVO GERAL .....	39
3.3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	39
<b>4. MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>41</b>
4.1. TIPO DE ANÁLISE EMPREGADA .....	41
4.2. POPULAÇÃO ENVOLVIDA .....	42
4.3. TECNOLOGIA SOB ESTUDO .....	43
4.4. COMPARADOR DE REFERÊNCIA .....	44
4.5. PERSPECTIVA ADOTADA .....	44
4.6. INTERVALO TEMPORAL .....	45
4.7. DADOS MÉDICOS UTILIZADOS PARA AVALIAR IMPACTOS EM SAÚDE ...	45
4.8. CUSTOS .....	46
4.9. MODELAGEM FARMACOECONÔMICA .....	49
4.9.1. Modelo de Markov e probabilidades .....	49
4.9.2. Medida de desfechos .....	53
4.10. USO DE DESCONTO E TAXA UTILIZADA .....	54
4.11. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE .....	54
<b>5. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>56</b>
5.1. CUSTOS .....	56
5.2. PROBABILIDADES .....	56
5.3. ANÁLISE DE CUSTO-UTILIDADE .....	58

5.4. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE .....	64
5.5. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....	70
<b>6. LIMITAÇÕES DO ESTUDO .....</b>	<b>75</b>
<b>7. CONCLUSÕES .....</b>	<b>77</b>
<b>8. REFERÊNCIA .....</b>	<b>79</b>

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1.	REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DO PAPEL DAS CITOCINAS NA ARTRITE REUMATOIDE .....	5
FIGURA 2.	AÇÕES MÚLTIPLAS PROPORCIONADAS PELO FATOR DE NÉCROSE TUMORAL- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ) .....	7
FIGURA 3.	IMAGEM POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA .....	10
FIGURA 4.	IMAGEM DE MÃOS E PUNHOS, POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA .....	10
FIGURA 5.	REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DOS CUSTOS ANUAIS ENVOLVIDOS NA ARTRITE REUMATOIDE .....	16
FIGURA 6.	ALGORITMO PARA O TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATOIDE .....	18
FIGURA 7.	MODELO TRADICIONAL DE PRÁTICA MÉDICA .....	24
FIGURA 8.	ECHO MODEL .....	24
FIGURA 9.	PRINCÍPIO BÁSICO DOS ESTUDOS DE ATS .....	25
FIGURA 10.	MATRIZ DE DECISÃO DE UM ESTUDO DE ATS .....	26
FIGURA 11.	ALGORITMO PARA DETERMINAR QUAL TIPO DE MÉTODO ANALÍTICO SERÁ EMPREGADO .....	27
FIGURA 12.	FLUXOGRAMA SIMPLIFICADO PARA A REALIZAÇÃO DE UM ESTUDO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE .....	31
FIGURA 13.	EXEMPLO DE MODELO FARMACOECONÔMICO DESENHADO NO SOFTWARE TREEAGE PRO .....	36
FIGURA 14.	EXEMPLO DE MODELO FARMACOECONÔMICO DE MARKOV ....	38
FIGURA 15.	REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DO MODELO DE MARKOV UTILIZADO NO ESTUDO .....	51
FIGURA 16.	DISTRIBUIÇÃO PROBABILÍSTICA .....	57
FIGURA 17.	RELAÇÃO CUSTO-UTILIDADE DAS DROGAS DMARD (REPRESENTADA PELO MTX), ADA, ETA E IFX NUM PERÍODO DE 10 ANOS PARA TRATAR ARTRITE REUMATOIDE GRAVE NÃO-CONTROLADA POR DMARD .....	60
FIGURA 18.	ANÁLISE DE SENSIBILIDADE – VARIAÇÃO DO CUSTO DO TRATAMENTO COM ETA .....	64
FIGURA 19.	ANÁLISE DE SENSIBILIDADE – VARIAÇÃO DA EFETIVIDADE DO TRATAMENTO COM ETA .....	65
FIGURA 20.	ANÁLISE DE SENSIBILIDADE – VARIAÇÃO DO CUSTO DO TRATAMENTO COM ADA .....	66
FIGURA 21.	ANÁLISE DE SENSIBILIDADE – VARIAÇÃO DA EFETIVIDADE DO TRATAMENTO COM ADA .....	67
FIGURA 22.	ANÁLISE DE SENSIBILIDADE – VARIAÇÃO DO CUSTO DO TRATAMENTO COM IFX .....	68
FIGURA 23.	ANÁLISE DE SENSIBILIDADE – VARIAÇÃO DA EFETIVIDADE DO TRATAMENTO COM IFX .....	69
FIGURA 24.	ANÁLISE DE SENSIBILIDADE – RELAÇÃO CUSTO-UTILIDADE UTILIZANDO O PARÂMETRO ACR70WR NO MODELO .....	70

## LISTA DE QUADROS

QUADRO 1.	PRINCIPAIS SINAIS E SINTOMAS DA ARTRITE REUMATOIDE .....	9
QUADRO 2.	TIPOS DE DESFECHO EM SAÚDE .....	23

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1.	ACR70WR CALCULADO PARA AS DIFERENTES DROGAS E OS DIFERENTES DESFECHOS .....	55
TABELA 2.	IMPACTO DO CUSTO DO MEDICAMENTO SOBRE O TRATAMENTO A CADA SEIS MESES .....	56
TABELA 3.	CUSTOS, EFETIVIDADES E CUSTO-UTILIDADE DOS MEDICAMENTOS AVALIADOS .....	59
TABELA 4.	CUSTO-UTILIDADE E ICUR ENTRE ADA E ETA .....	61
TABELA 5.	ANÁLISE DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DAS ANTICITOCINAS NO ESTADO DO PARANÁ .....	73

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABT	- Abatacepte
ACR	- <i>American College of Rheumatology</i>
ACR70WR	- <i>ACR70 weighted response</i>
ADA	- Adalimumabe
AR	- Artrite reumatoide
ATS	- Avaliação de Tecnologias em Saúde
CBA	- Análise de Custo-Benefício
CDAI	- <i>Clinical Disease Activity Index</i>
CEA	- Análise de Custo-Efetividade
CEMEPAR	- Centro de Medicamentos do Paraná
CMA	- Análise de Custo-Minimização
CUA	- Análise de Custo-Utilidade
DAS	- <i>Disease Activity Score</i>
DMARD	- Droga modificadora do curso da doença
ETA	- Etanercepte
HAQ	- <i>Health Activity Questionnaire</i>
IBGE	- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ICUR	- <i>Incremental cost-utility ratio</i>
IFX	- Infliximabe
Ig	- Imunoglobulina
IL	- Interleucina
INF	- Interferon
ISPOR	- <i>International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research</i>
MTX	- Metotrexato
OMS	- Organização Mundial da Saúde
PCDT	- Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
QALY	- Anos de Vida Ajustados por Qualidade
RTX	- Rituximabe
SDAI	- <i>Simplified Disease Activity Index</i>
SESA	- Secretaria do Estado de Saúde
SIGTAP	- Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS

SUS - Sistema Único de Saúde  
TGF - Fator de transformação de crescimento  
TNF - Fator de necrose tumoral

## 1. INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença crônica caracterizada por um processo inflamatório livre de infecção nas articulações, que leva à sua deformidade e destruição por erosão do osso e cartilagem (TUGWELL, 2000; BERTOLO *et al.*, 2007; MCINNES; SCHETT, 2007). Pode ter início em qualquer idade, mas sua maior prevalência está em pessoas de 40 a 60 anos (SKARE, 1999; YURDAKUL, 2006; BERTOLO *et al.*, 2007). Tem prevalência em aproximadamente 1% da população mundial (BERTOLO *et al.*, 2007).

Com a progressão da doença, os pacientes desenvolvem incapacidade para realização de suas atividades tanto de vida diária como profissional. Além disso, por sua natureza crônica, e pelo fato de acometer as pessoas em idade produtiva, é uma doença com um grande impacto econômico para o paciente e para a sociedade (TUGWELL, 2000; BERGMAN, 2006).

Os tratamentos para artrite reumatoide variam de acordo com o estágio da doença e objetivam prevenir ou controlar a lesão articular, prevenir a perda de função e diminuir a dor, tentando maximizar a qualidade de vida dos pacientes. A remissão completa da doença raramente é alcançada (BERTOLO *et al.*, 2007).

Para controlar a dor e o processo inflamatório podem ser utilizados anti-inflamatórios não-esteroidais e glicocorticóides. A partir da definição do diagnóstico da AR, são indicadas drogas modificadoras do curso da doença (DMARD), como metotrexato (MTX), sulfasalazina ou leflunomida, que reduzem sinais e sintomas da doença, além de mostrar redução na progressão radiológica.

Os agentes modificadores da resposta biológica estão indicados para os pacientes que persistam com atividade da doença, apesar dos tratamentos com anti-inflamatórios não-esteroidais e DMARD. Entre eles estão as anticitocinas bloqueadoras do fator de necrose tumoral (TNF): adalimumabe (ADA), etanercepte (ETA) e infliximabe (IFX). As anticitocinas são anticorpos monoclonais produzidos por engenharia genética e sua utilização está vinculada a uma redução dos sintomas da doença como dor e rigidez articular, assim como a diminuição da limitação da função articular. Isso pode ser

verificado mesmo em pacientes não sensíveis aos DMARD. No entanto, esses fármacos possuem um custo elevado, levando a um grande impacto econômico (SATO, E.I.; CICONELLI, R.M., 2000; SILVA, R. G., 2003; BERTOLO *et al.*, 2007; SOLOMON, 2007).

As anticitocinas são disponibilizadas pelo Sistema Único de Saúde (SUS) à população através do antigo programa de medicamentos excepcionais (componente especializado da assistência farmacêutica). De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Tratamento da AR as diretrizes metodológicas do Ministério da Saúde as três anticitocinas (ADA, ETA e INF) possuem a mesma eficácia (SAÚDE, 2006). Dessa forma caberia ao Gestor Estadual a definição de qual dos medicamentos seria disponibilizado na rede estadual de serviços. No entanto, a premissa de que as três anticitocinas possuem a mesma eficácia é falha e foi contestada em estudos recentes (WIENS; VENSON; CORRER; GROCHOCKI; *et al.*; WIENS; VENSON; CORRER; *et al.*, 2009c; WIENS; VENSON; CORRER; PONTAROLO; *et al.*, 2009); além disso, o custo de cada terapia com anticitocinas pode variar, considerando os diferentes preços atribuídos a cada medicamento. Por isso, para uma melhor tomada de decisão por parte dos gestores, além dos dados de eficácia e segurança do tratamento, é importante o conhecimento do custo de cada terapia e da relação custo-efetividade para cada fármaco.

O objetivo desse trabalho foi avaliar a relação custo-utilidade da utilização das anticitocinas em pacientes com artrite reumatoide no Estado do Paraná, utilizando como *baseline* o IFX, visto se tratar do medicamento com menor custo.

## 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1. ARTRITE REUMATOIDE

A artrite reumatoide é uma desordem autoimune de origem inflamatória e que atinge o indivíduo em nível sistêmico, afetando, principalmente, as articulações. Sua prevalência tem impacto na sociedade principalmente devido aos custos relativamente altos a ela associados e à alta taxa de incapacidade que produz na população portadora da patologia, gerando perda de produtividade (LEE; WEINBLATT, 2001; BERTOLO *et al.*, 2007). Acomete aproximadamente 1% na população mundial, atingindo de duas a cinco vezes mais mulheres que homens, por motivos ainda desconhecidos. A incidência da artrite reumatoide é maior entre quarenta e setenta anos, aumentando com a idade, porém a doença não se restringe a essa faixa etária, podendo atingir pessoas em qualquer idade (LEE; WEINBLATT, 2001; ROBERTS; MCCOLL, 2004; BERTOLO *et al.*, 2007).

#### 2.1.1 Patogênese

A patogênese da artrite reumatoide permanece não compreendida. Mecanismos moleculares e celulares têm sido bastante estudados nos últimos anos, levando ao desenvolvimento de medicamentos biológicos com alvos em nível molecular, como as anticitocinas, ou celular, como o rituximabe (LEE; WEINBLATT, 2001).

Sabe-se que há influência genética na instalação da doença. Diversos estudos demonstram uma prevalência relativamente alta (12% a 15%) de artrite reumatoide em gêmeos monozigóticos em relação à prevalência em gêmeos dizigóticos (4%). A partir desses estudos, que demonstram a correlação da carga genética do indivíduo com a manifestação da patologia, estimou-se que 60% da predisposição da população à artrite reumatoide deve-se a fatores genéticos (MACGREGOR *et al.*, 1995; MACGREGOR *et al.*, 2000; LEE; WEINBLATT, 2001).

### 2.1.1.1 O Papel das Citocinas na Patofisiologia da Artrite Reumatoide

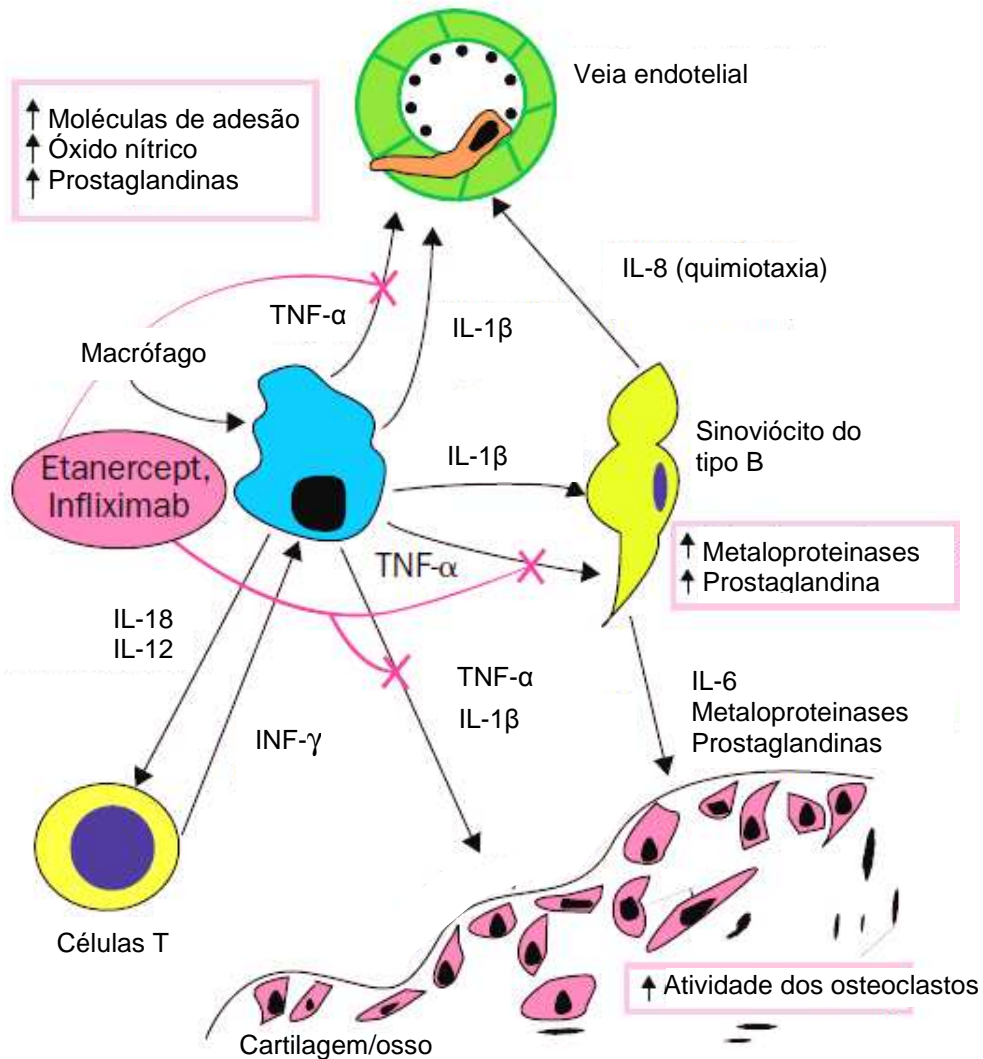
A artrite reumatoide inicia-se com a inflamação sinovial<sup>1</sup>, ocorrendo angiogênese difusa, hiperplasia celular, influxo de leucócitos e alteração da expressão de moléculas de adesão de superfície, bem como de proteinases, inibidores de proteinases e muitas citocinas. As alterações sinoviais causam edema e deposição de fibrina, gerando dor e rigidez da articulação. A infiltração celular é intensa, havendo influxo de células mononucleares, incluindo células T, células B e macrófagos (LEE; WEINBLATT, 2001; ROBERTS; MCCOLL, 2004).

Citocinas são proteínas solúveis que medeiam a comunicação intercelular durante a resposta inflamatória, influenciando na divisão e diferenciação celular, bem como na quimiotaxia, e podem possuir atividade proinflamatória ou anti-inflamatória (LEE; WEINBLATT, 2001; SIVALINGAM *et al.*, 2007).

A Figura 1 mostra a rede que se forma entre as citocinas proinflamatória e as anti-inflamatórias na resposta inflamatória. A resposta das células T às citocinas (interleucina-18 e interleucina-12 – IL-18 e IL-12) estimula a produção de interferon- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ) que, por sua vez, leva à produção de IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  e metaloproteinases pelos macrófagos e fibroblastos da sinóvia (LEE; WEINBLATT, 2001). O TNF- $\alpha$ , juntamente com a IL-1, principalmente, é responsável pela destruição da cartilagem e dos ossos.

---

<sup>1</sup> Sinóvia: humor viscoso das articulações, que lhes facilita os deslocamentos e que é segregado por membrana sinovial (FERREIRA, 2004).



**Figura 1.** Representação esquemática do papel das citocinas na artrite reumatoide. Legenda: IL = interleucina; INF = interferon; TNF = fator de necrose tumoral. Setas pretas indicam efeito regulador para cima, enquanto as setas vermelhas indicam efeito regulador para baixo. Cruzes vermelhas sobre as setas representam as vias de bloqueio proporcionadas pelas drogas anti-TNF.

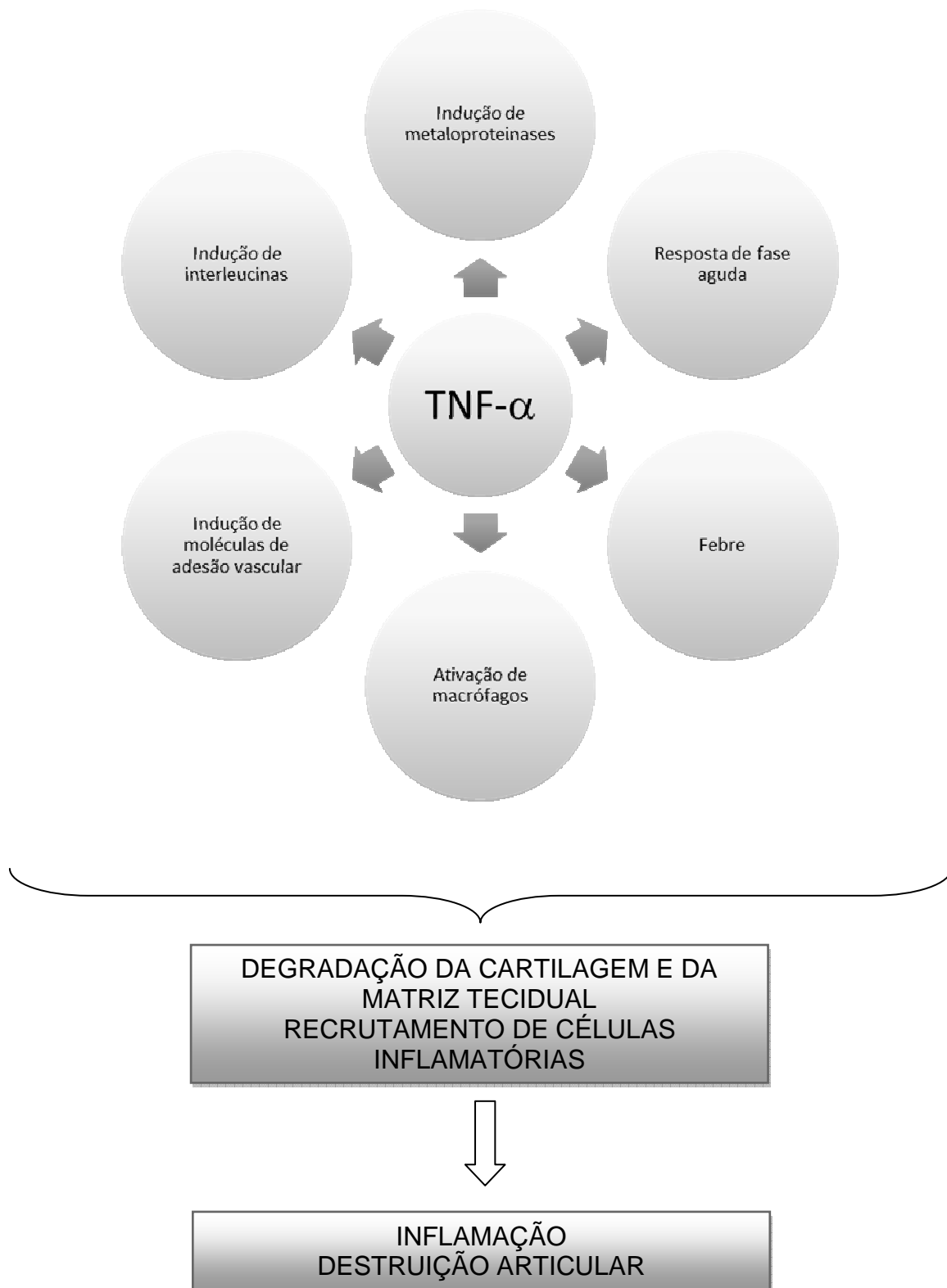
Traduzido de: (LEE; WEINBLATT, 2001)

Pessoas não portadoras de artrite reumatoide apresentam poucas células T infiltradas em suas articulações devido à ação próinflamatória das citocinas; porém pessoas com artrite reumatoide apresentam concentração moderada a alta dessas células recrutadas pelas citocinas. Nesses pacientes, existe uma alta quantidade de TNF- $\alpha$  e IL-1 no fluido e no tecido sinovial. Ambas as citocinas citadas atuam sinergicamente, sendo potentes estimulantes *in vitro* da ativação sinovial, causando um aumento da proliferação, da expressão de metaloproteinases e de moléculas de adesão

superficial e secreção de outras citocinas e de prostaglandinas (WOOD *et al.*, 1992; LEE; WEINBLATT, 2001).

Em diversos modelos animais já se demonstrou que o TNF- $\alpha$  e a IL-1 possuem papel central na patofisiologia da artrite reumatoide, atuando ativamente no processo de sinovite e de destruição das articulações. Modelos animais também são utilizados para demonstrar que agindo com fatores anti-TNF- $\alpha$  ou anti-IL-1 pode-se diminuir os sinais da artrite reumatoide ou prorrogar o aparecimento da patologia (KEFFER *et al.*, 1991; WILLIAMS; FELDMANN; MAINI, 1992; TAYLOR *et al.*, 1996; LEE; WEINBLATT, 2001).

Dentre os processos inflamatórios presentes na artrite reumatoide e mediados pelo TNF- $\alpha$  há a ativação e proliferação de células imunológicas, apoptose e regulação do movimento leucocitário, conforme demonstrado na Figura 2 (LEE; WEINBLATT, 2001; ROBERTS; MCCOLL, 2004).



**Figura 2.** Ações múltiplas proporcionadas pelo fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Traduzido e adaptado de: (ROBERTS; MCCOLL, 2004) e (CARTERON, 2000)

O resultado da atividade da doença depende, na verdade, do equilíbrio entre citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- $\alpha$  e a IL-1, e anti-inflamatórias,

como a IL-4, IL-10 e o fator de transformação de crescimento beta (TGF- $\beta$ ). As vias formadas por citocinas de atividade anti-inflamatória permitem a *downregulation* da estimulação inflamatória através do bloqueio de receptores da superfície celular (LEE; WEINBLATT, 2001; ROBERTS; MCCOLL, 2004; SIVALINGAM *et al.*, 2007).

### 2.1.2 Aspectos Clínicos da Artrite Reumatoide

De início insidioso, a artrite reumatoide pode ser de diagnóstico demorado. Os principais sintomas são dor, rigidez e inchaço das articulações periféricas (LEE; WEINBLATT, 2001). A patologia pode atingir pequenas e grandes articulações (BERTOLO *et al.*, 2007).

A progressão clínica da patologia é extremamente variável, podendo ser uma doença leve e autolimitada ou consistir numa inflamação multissistêmica progressiva, levando a uma alta morbimortalidade. Fatores que indicam um mau prognóstico podem vir de avaliação clínica, radiológica ou laboratorial, envolvendo a presença do fator reumatoide<sup>2</sup>, erosão das articulações, idade mais avançada no momento do início da patologia, presença de manifestações extra-articulares, dentre outros. Nenhuma decisão clínica pode ser tomada somente com base nesses prognósticos, o que dificulta o estabelecimento de intervenções e leva o clínico à necessidade de fazer monitoração frequente do paciente para acompanhar sua resposta à terapia para manejá-la de maneira adequada (LEE; WEINBLATT, 2001).

O desgaste articular provocado pela sinovite pode ocorrer de maneira rápida, sendo detectado, em 70% dos pacientes, nos primeiros dois anos de instalação da patologia por métodos radiográficos. Utilizando-se de técnicas mais avançadas, como o método de imagem de ressonância magnética, é possível identificar hipertrofia sinovial, edema ósseo e alterações erosivas em até quatro meses da instalação da doença (LEE; WEINBLATT, 2001).

Quando a deformidade física é visível, normalmente, o dano articular já é irreversível e substancial (LEE; WEINBLATT, 2001).

---

<sup>2</sup> Autoanticorpos contra a região constante (Fc) da imunoglobulina G (IgG) humana; é usado como um fator de diagnóstico e de prognóstico para artrite reumatoide, apesar de ser um marcador não-específico da doença (NISHIMURA *et al.*, 2007; CHATFIELD *et al.*, 2009).

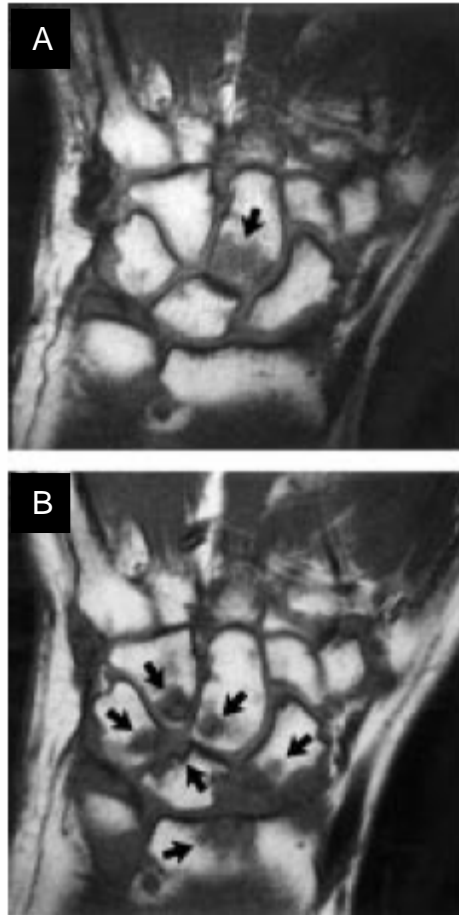
Os sinais e sintomas da artrite reumatoide estão resumidos no Quadro 01 abaixo. Eles podem ocorrer de maneira simétrica ou não; quando são de instalação de longo prazo, tendem a ser simétricos. Sinais e sintomas distais são mais comuns que os proximais; nas mãos, pés, pulso e tornozelo são mais comuns que nos ombros, joelhos, cotovelos e quadril (LEE; WEINBLATT, 2001). Alguns dos sintomas são sistêmicos e não locais, como a febre e o mal-estar (BERTOLO *et al.*, 2007).

**Quadro 1.** Principais sinais e sintomas da artrite reumatoide

SINTOMAS	Inchaço das articulações
	Dor e rigidez (normalmente de manhã e durando mais de 1 hora)
	Fraqueza
	Deformidade
	Fadiga
	Mal-estar
	Febre
	Perda de peso
	Depressão
SINAIS ARTICULARES	Sensibilidade ao toque
	Espessamento da sinóvia
	Eritema
	Baixa mobilidade
	Anquilose
	Subluxação

Traduzido e adaptado de: (LEE; WEINBLATT, 2001)

As Figuras 3 e 4 mostram os danos articulares causados pela artrite reumatoide passíveis de constatação por exames radiológicos.



**Figura 3.** Imagem por ressonância magnética. (A) punho de paciente recém-diagnosticado mostrando erosão óssea (seta) e edema; (B) punho do mesmo paciente após um ano: erosões em vários ossos (setas) e edema.

Adaptado de: (MCQUEEN *et al.*, 1999)



**Figura 4.** Imagem de mãos e punhos, por ressonância magnética. A imagem da esquerda mostra o estado inicial da doença no paciente (ossos relativamente bem conservados, apresentando poucos sinais de erosão e pequeno estreitamento das articulações); a imagem da direita mostra o mesmo paciente, após seis anos de acompanhamento: erosão maciça, extensa e destrutiva dos ossos, levando, inclusive à necessidade de fusão dos ossos do punho da mão direita.

Adaptado de: (MCQUEEN *et al.*, 2003)

A progressão da patologia é motivo de controvérsias. Alguns estudos demonstram que ela se dá de forma não linear e com cinética de primeira ordem durante os primeiros anos, enquanto outros estudos afirmam que ela se dá de forma contínua, linear e com progressão por até mais de dezenove anos. Todos os estudos são consensuais na questão da progressão e acúmulo de destruição irreversível das articulações em todas as fases da patologia (LEE; WEINBLATT, 2001).

A artrite reumatoide traz comprometimentos de outros sistemas, ou seja, há um envolvimento extra-articular na progressão da doença. Sistemas como: epitelial, ocular, oral, respiratório, neuronal e hepático podem ser afetados de diversas formas, podendo levar a uma patologia de cunho mais grave e diminuir a expectativa de vida de cinco a dez anos (LEE; WEINBLATT, 2001; BERTOLO *et al.*, 2007).

#### 2.1.2.1 Diagnóstico e Avaliação da Progressão da Patologia

O diagnóstico da patologia é baseado nos sintomas e sinais clínicos, laboratoriais e radiográficos e de acordo com o *American College of Rheumatology* (ACR) (ARNETT *et al.*, 1988; BERTOLO *et al.*, 2007).

Para o correto diagnóstico, com fulcro no Consenso Brasileiro de Diagnóstico e Tratamento da Artrite Reumatoide, o paciente deve apresentar (por pelo menos seis semanas): rigidez articular matinal de duração de, no mínimo, uma hora, artrite em três ou mais áreas (pelo menos três áreas articulares com edema de partes moles ou derrame articular), artrite de articulações das mãos e artrite simétrica (BERTOLO *et al.*, 2007).

Os critérios para o diagnóstico, segundo o *American College of Rheumatology* são os seguintes:

- Rigidez matinal: rigidez articular durando ao menos uma hora;
- Artrite em três ou mais áreas: pelo menos três áreas articulares edemaciadas nas partes moles ou com derrame articular;
- Artrite de articulação das mãos: articulações dos punhos, articulações interfalangeanas proximais e metacarpofalangeanas;
- Artrite simétrica;

- Nódulo reumatoide;
- Fator reumatoide sérico
- Alterações radiográficas: erosões ou descalcificações localizadas em radiografias de mãos e punhos.

Quatro dos sete critérios devem estar presentes para classificar o paciente como portador da artrite reumatoide, sendo que os quatro primeiros critérios devem estar presentes por, pelo menos, seis semanas para serem considerados (ARNETT *et al.*, 1988; SAÚDE, 2002; BERTOLO *et al.*, 2007).

Alterações radiológicas ocorrem pouco ou não ocorrem no início da doença. Pode ocorrer destruição da cartilagem, podendo ser visualizada radiologicamente com a progressão da doença, caracterizada por estreitamento do espaço articular e erosão, conforme já mostrado nas Figuras 3 e 4 (SATO, E. I.; CICONELLI, R. M., 2000).

Há reflexos da patologia também em exames laboratoriais. Pode ocorrer anemia normocrômica e normocítica, eosinofilia e plaquetose, aumento na velocidade de hemossedimentação e nas proteínas de fase aguda, resultantes do processo inflamatório (SATO, E. I.; CICONELLI, R. M., 2000). Outro parâmetro laboratorial que pode ser utilizado é o fator reumatoide, relativamente sensível, embora não possua alta especificidade. Ele pode apresentar-se também em outras doenças reumáticas, além de infecções e em indivíduos idosos. Outro marcador, o antipeptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP) possui sensibilidade razoável e alta especificidade para a artrite reumatoide, podendo ser utilizado pelo clínico (ROBERTS *et al.*, 2006; BERTOLO *et al.*, 2007).

A avaliação da atividade da doença deve ser realizada de no máximo dois em dois meses, até a obtenção de um estado de remissão da patologia ou baixa atividade da mesma. Posteriormente a esse período, é decisão do médico qual o intervalo dessa avaliação (SAÚDE, 2002; BERTOLO *et al.*, 2007).

O Protocolo Clínico e as Diretrizes Terapêuticas para o tratamento da artrite reumatoide (PCDT) sugerem que exames radiográficos sejam repetidos anualmente para se avaliar a progressão da doença. Além disso, sugere-se utilizar índices compostos de atividade da doença, como o Índice Simplificado de Atividade de Doença, Índice Clínico de Atividade de Doença, Índice de

Atividade de Doença ou o Índice de Atividade de Doença – 28 Articulações (SDAI, CDAI, DAS e DAS-28, respectivamente) (SAÚDE, 2002; BERTOLO *et al.*, 2007). Cada um desses índices apresenta uma forma de cálculo e, de acordo com os valores apresentados, a atividade da doença pode ser classificada em “remissão”, “baixa”, “moderada” e “alta” (PINHEIRO, 2007).

O ACR estabeleceu outros parâmetros para a avaliação da atividade das doenças (ACR20, ACR50 e ACR70). Diz-se que o paciente atingiu o ACR50 quando há melhora de 50% do edema e da dor das articulações. Além disso, o paciente deve apresentar uma melhora de 50% também em três dos seguintes critérios: avaliação global da dor pelo paciente, avaliação global da doença pelo paciente, avaliação global da doença pelo médico, avaliação da função física pelo paciente e valores de proteína-C reativa. No caso do ACR20 e do ACR70, a avaliação é a mesma, porém ao invés de 50% de melhora, considera-se 20% e 70%, respectivamente (FELSON *et al.*, 1995).

### 2.1.3 Aspectos Humanísticos da Artrite Reumatoide

O impacto da artrite reumatoide na vida de pacientes não se restringe a aspectos clínicos. A patologia por si só, bem como seu tratamento - muitas vezes desgastante - e suas consequências clínicas, levam a um declínio na utilidade e na qualidade de vida do paciente (KVIEN; UHLIG, 2005).

Qualidade de vida é um termo amplo que normalmente está substituindo o termo qualidade de vida relacionada à saúde, e refere-se a medidas concernentes ao estado de saúde, atitudes, valores, satisfação e bem-estar geral do paciente (INOTAI *et al.*).

Através da qualidade de vida é possível determinar o impacto total da doença na vida de um paciente, e não somente o impacto clínico. A determinação quantitativa da qualidade de vida é algo metodologicamente complexo, já que esse parâmetro é multifatorial, sendo influenciado por fatores psicológicos, funcionais, sociais, cognitivos e subjetivos (ELLIOTT; PAYNE, 2005; RASCATI, 2009).

Diversos estudos, inclusive muitos deles reunidos em uma metanálise realizada em 2002, demonstram uma maior prevalência de desordens depressivas em pacientes portadores da artrite reumatoide (DICKENS *et al.*,

2002). Patologias crônicas que geram dor, perda de funcionalidade e deformação aumentam o risco de pacientes desenvolverem quadros de distúrbios emocionais e impactam diretamente na sociedade (JAKOBSSON; HALLBERG, 2002; KOJIMA *et al.*, 2009).

Um dos instrumentos de avaliação da capacidade funcional do paciente com artrite reumatoide é o *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) (SCOTT *et al.*, 2007). Tal indicador foi desenvolvido na década de 70 e tem valores variáveis de zero a três, podendo ser convertido, matematicamente, a valores de medida de qualidade de vida, como o *Quality-Adjusted Life Years* (QALY) ou Anos de Vida Ajustados por Qualidade, já que tais unidades de medidas possuem correlação (BRENNAN *et al.*, 2004; SNEKHALATHA; ANBURAJAN, 2011). QALY é a combinação da mortalidade (dado de expectativa de vida, ou seja, medida quantitativa) com a morbidade (dado de qualidade de vida, qualitativa) (RYCHLIK, 2002).

#### 2.1.4 Aspectos Econômicos da Artrite Reumatoide

Os custos são divididos em diretos (de tratamento, hospitalar, medicamento, transporte), indiretos (perda de produtividade por mortalidade ou morbidade) e intangíveis ou psicossociais (perda de qualidade de vida). Os custos resultantes diretamente da patologia, da incapacidade gerada e da morte precoce, principalmente, são de importância fundamental para a avaliação da alocação de recursos pelo sistema de saúde (RICE; HODGSON; KOPSTEIN, 1985; PARSONS *et al.*, 1986; COOPER, 2000). O impacto da artrite reumatoide na sociedade é subestimado pela dificuldade de se medir os seus custos intangíveis (ALLAIRE; PRASHKER; MEENAN, 1994).

Um grande problema que acompanha a ocorrência da artrite reumatoide é a sua capacidade de gerar perda de produtividade. A artrite reumatoide tem manifestações locais, acometendo pequenas e grandes articulações, além das manifestações sistêmicas, como rigidez matinal, fadiga e perda de peso. Com a progressão da doença, de maneira indireta, a produtividade do paciente diminui, levando-o a uma incapacidade para realização de atividades diárias, impactando de forma significativa sobre a sociedade (ROBERTS; MCCOLL, 2004; BERTOLO *et al.*, 2007). Estima-se que após dez anos do início da

patologia, 50% dos pacientes se encontram desempregados devido à incapacidade gerada pela doença (ROBERTS; MCCOLL, 2004).

Diversos estudos de *cost-of-illness* (custo da doença) foram realizados para a artrite reumatoide, objetivando determinar o impacto da patologia na sociedade ou no sistema de saúde. É inegável o substancial impacto econômico da artrite reumatoide na vida do paciente portador da patologia e na sociedade. Em geral, desordens de cunho músculo-esquelético impactam de maneira significativa na sociedade, em termos de morbidade, *disability* e custos; o impacto, do ponto de vista de mortalidade, não é tão significativo desse grupo de patologias (COOPER, 2000; KIRCHHOFF *et al.*, 2011).

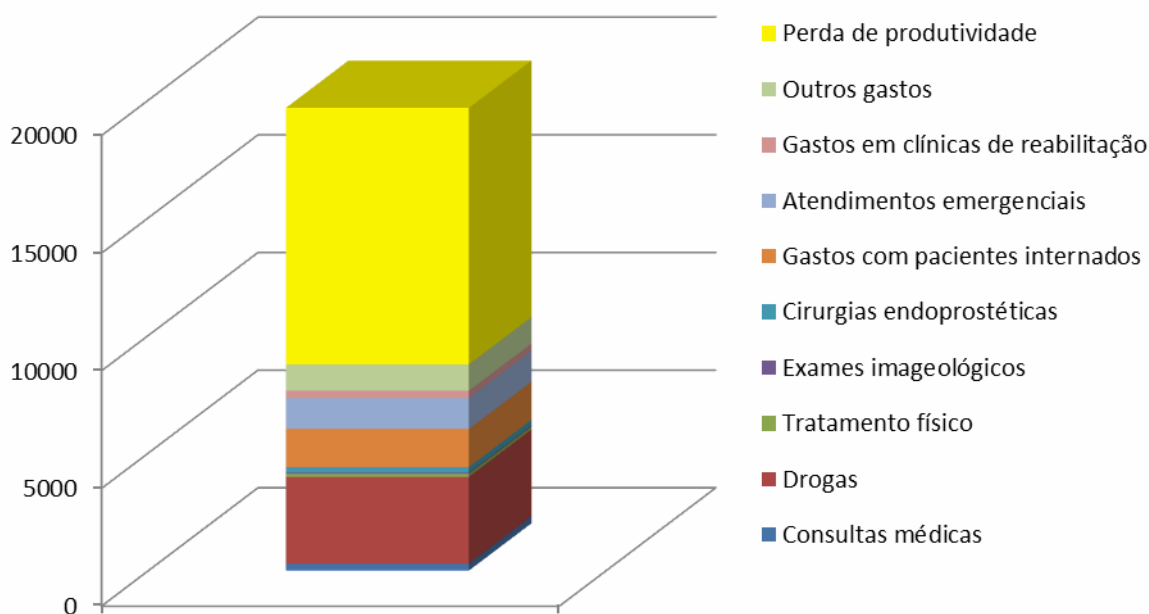
A magnitude do impacto econômico gerado pela artrite reumatoide foi subestimada no passado, porém sabe-se que pacientes com a patologia necessitam de cuidado contínuo. Outros necessitam ainda de intervenções de alto custo, como cirurgias e uso de drogas com preço elevado. A disfunção física gerada pela doença ainda reduz a produtividade e, somada à aposentadoria precoce dos pacientes, leva a custos indiretos substanciais (KVIEN, 2004; LUNDKVIST; KASTANG; KOBELT, 2008).

As metodologias empregadas na determinação do *cost-of-illness* possuem, como pré-requisito, a definição do ponto de vista adotado nessa medida (COOPER, 2000; HLATKY, 2011). Caso a perspectiva adotada seja a da sociedade, deve-se tentar incluir o máximo de custos possível na determinação. Aspectos metodológicos serão abordados com maior detalhe no item 2.4.3 do presente trabalho.

O objetivo dos estudos de *cost-of-illness* é ajudar na tomada de decisão no processo de gestão, informando qual é fator que impacta de maneira mais significativa do custo da doença (COOPER, 2000).

Uma revisão sistemática realizada em 2000, incluindo catorze estudos, mostrou que a artrite reumatoide possui custos médios anuais direto e indireto de US\$ 5720,00 e US\$ 5822,00, respectivamente, porém os valores foram muito heterogêneos; isso se deve às dificuldades na realização desse tipo de estudo (COOPER, 2000). Os valores muito próximos dos custos diretos e indiretos refletem a alta taxa de perda de funcionalidade e da produtividade provocada pela patologia em muitos afetados.

A comparação dos custos da doença em países diferentes é difícil de ser realizada, uma vez que cada nação tem sua carga tributária e sua estrutura econômica. Dados de estudos realizados em outros países em geral não podem ser extrapolados para a realidade brasileira, porém, através desses dados, pode-se ter uma ideia da proporção dos custos diretos e indiretos, conforme mostrado na Figura 5. Através da figura, percebe-se que a perda de produtividade gerada pela doença - que representa os custos indiretos - é responsável por mais da metade dos custos decorrentes da patologia, sendo maior que a soma de todos os outros custos (custos diretos) (HUSCHER *et al.*, 2006). A perda de produtividade gerada pela doença é o principal fator de impacto nos gastos com a artrite reumatoide (LUNDKVIST; KASTANG; KOBELT, 2008).



**Figura 5.** Representação gráfica dos custos anuais envolvidos na artrite reumatoide. Adaptado de: (HUSCHER *et al.*, 2006)

Os custos envolvidos com a artrite reumatoide ainda variam conforme o tempo de duração da doença e o estado da doença. Pacientes que possuem artrite reumatoide há mais tempo ou que possuem uma forma mais agressiva da patologia tendem a consumir mais recursos na manutenção de sua saúde

(KOBELT *et al.*, 1999; YELIN; WANKE, 1999; LAJAS *et al.*, 2003; HUSCHER *et al.*, 2006; BRENNAN *et al.*, 2007; KOBELT, 2007).

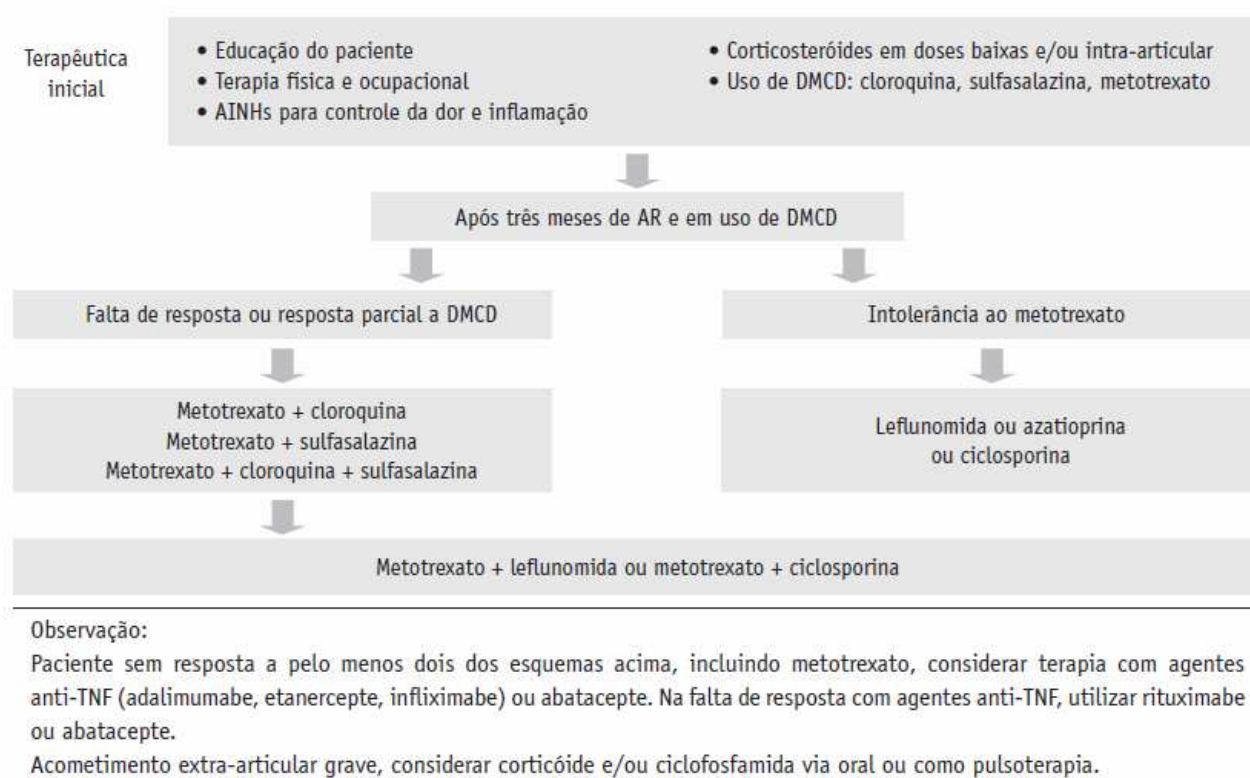
Com a inserção de novas drogas, obtidas através de biotecnologia, o tratamento da artrite reumatoide ganhou uma conotação especial. Agora os medicamentos biológicos, principalmente o adalimumabe, o etanercepte e o infliximabe, com maior frequência de uso, são alvos de estudos de avaliação de tecnologias em saúde devido ao seu alto custo (BANSBACK *et al.*, 2005). No Paraná, o custo do adalimumabe chega a R\$ 22.550,00 e o do etanercepte a R\$ 27.931,00. Estes valores correspondem a gastos semestrais com o tratamento e foram calculados com base nas licitações realizadas pela Secretaria de Saúde do Estado do Paraná (SESA-PR) em 2008, incluindo também outros custos, como o de insumos gastos para a administração do medicamento e o tratamento realizado em caso de efeitos adversos decorrentes do uso deles.

#### 2.1.5 Tratamento da Artrite Reumatoide

Nenhuma intervenção cura paciente com artrite reumatoide; o objetivo do tratamento é a remissão dos sintomas e o aumento da capacidade funcional do paciente (O'DELL, 2004). O algoritmo proposto para tratamento da artrite reumatoide (Figura 6) é escalonado e se inicia com medidas não farmacológicas, que devem se estender por todas as fases da doença. Essas medidas não farmacológicas consistem em educação do paciente e de seus familiares, terapia física e ocupacional. Além disso, para o controle da dor e da inflamação, empregam-se fármacos, como os anti-inflamatórios não-esteroidais, corticóides - em baixas doses e/ou intra-articular - e drogas modificadoras do curso da doença (DMARD), como a cloroquina, sulfasalazina ou metotrexato (MTX) (O'DELL, 2004; BERTOLO *et al.*, 2007).

Novos medicamentos vêm sendo desenvolvidos para se melhorar a eficiência do tratamento dos pacientes com artrite reumatoide (WEISSMANN, 2006; MCINNES; SCHETT, 2007). Hoje já se considera fundamental não somente a detecção precoce da patologia, mas também o início imediato do seu tratamento com DMARD (PINHEIRO, 2007). Caso a terapia “convencional” falhe após três meses de emprego, associa-se o MTX a outra DMARD

(cloroquina, sulfasalazina ou ambas); caso persista a falta de resposta ou resposta parcial, deve-se associar o MTX à leflunomida ou à ciclosporina. Em caso de intolerância ao MTX, deve-se administrar leflunomida ou azatioprina ou ciclosporina. Depois de tentados pelo menos dois desses esquemas sem êxito, considera-se a terapia com drogas mais modernas, como as anticitocinas (ADA, ETA ou IFX) ou abatacepte (ABT). Em caso de falta de resposta após todas essas tentativas, emprega-se o rituximabe (RTX) ou o abatacepte. Estudos clínicos mostram que pacientes não responsivos ao MTX sozinho podem responder a associações do MTX a outras DMARD; essa associação não traz diferença significativa na toxicidade/segurança da intervenção (ROBERTS *et al.*, 2006; BERTOLO *et al.*, 2007).



**Figura 6.** Algoritmo para o tratamento da artrite reumatoide.

Fonte: (BERTOLO *et al.*, 2007)

#### 2.1.5.1 Drogas Modificadoras do Curso da Doença

As DMARD são utilizadas para remissão ou controle da inflamação antes da ocorrência de alterações articulares irreversíveis. Elas devem ser

instituídas no tratamento precocemente, com o objetivo de tentar prevenir o dano articular, evitando a incapacidade funcional do paciente. Essas drogas possuem a vantagem de não gerarem muitos efeitos colaterais, permitindo grande adesão do paciente à farmacoterapia (SILVA, R. G. D., 2003).

O MTX é, atualmente, a farmacoterapia de primeira linha e o tratamento padrão para tratamento da artrite reumatoide. No ano de 2000, 76% dos pacientes com artrite reumatoide utilizavam o MTX. O tratamento com MTX, além de ter benefícios clínicos comprovados (reduz a atividade da doença e a taxa de erosões articulares, reduzindo a mortalidade, em longo prazo), é reconhecidamente seguro, nas posologias empregadas para tratamento da artrite reumatoide (O'DELL, 2004; ROBERTS *et al.*, 2006). O MTX age como uma droga antimetabólita que interfere na síntese de novo de purina/piridina, inibindo a ativação de células T e a função dos granulócitos (OLSEN, 1990; CAPORALI *et al.*, 2008).

O uso inicial das DMARD em detrimento do retardamento do seu emprego até o início das lesões articulares tem sido defendido com afinco, visto a destruição articular ocorrer cedo no processo fisiopatológico da artrite reumatoide. Além disso, o emprego precoce das DMARD diminui as taxas de lesão articular quando comparado ao seu emprego tardio. Outros dois motivos levam ao emprego inicial das DMARD: a maior facilidade do controle da doença proporcionado pelo seu uso, em longo prazo, e a reconhecida segurança do seu emprego. Isso tudo reflete em menores custos para a sociedade (O'DELL, 2004; ROBERTS *et al.*, 2006).

#### 2.1.5.2 Drogas Biológicas

Drogas biológicas desenvolvidas com o advento da biotecnologia possuem diferentes mecanismos de ação. As mais utilizadas são as anticitocinas ou anti-TNF- $\alpha$  (ADA, ETA e IFX) por aparentarem ser mais eficazes no tratamento da artrite reumatoide (OLSEN; STEIN, 2004; TANAKA, 2007; WALSH *et al.*, 2007). As drogas biológicas são indicadas para pacientes com persistência da atividade da doença após pelo menos dois esquemas terapêuticos envolvendo DMARD, tanto isoladamente quanto em combinação (O'DELL, 2004; ROBERTS *et al.*, 2006)

Conforme já citado nesse trabalho, o TNF- $\alpha$ , liberado por monócitos, macrófagos e linfócitos T ativados, atua na patogênese da artrite reumatoide promovendo um processo inflamatório (OLSEN; STEIN, 2004). O emprego das anticitocinas tem embasamento em evidências científicas robustas que demonstram que são eficazes no controle da artrite reumatoide e muito promissoras na diminuição dos fatores relacionados ao surgimento e à progressão da doença (WAILOO *et al.*, 2008; WIENS; VENSON; CORRER; GROCHOCKI; *et al.*, 2009; WIENS; VENSON; CORRER; *et al.*, 2009b; 2009a; WIENS; VENSON; CORRER; PONTAROLO; *et al.*, 2009).

O ADA é um anticorpo monoclonal recombinante da imunoglobulina G1 (IgG1) humana gerado através de clonagem repetitiva, sendo idêntica à IgG1 de origem humana. A droga se liga com alta afinidade ao TNF- $\alpha$  transmembrana, não se ligando ao TNF- $\beta$ , impedindo a ligação da primeira citocina aos seus receptores p55 e p75. Seu tempo de meia-vida é semelhante ao da IgG1 humana (aproximadamente duas semanas). Seu emprego é em doses de 40mg por via subcutânea em adultos a cada duas semanas. O início da resposta é rápido (até uma semana de tratamento), apesar de a absorção ser lenta (pico de concentração em cerca de 130 horas) (VAN DE PUTTE *et al.*, 2003; OLSEN; STEIN, 2004; VAN DE PUTTE *et al.*, 2004; WIENS; VENSON; CORRER; *et al.*, 2009c).

O ETA é composto de dois dímeros, sendo uma proteína quimérica gerada pela fusão de dois domínios de ligação extracelular do receptor 2 do TNF com um domínio Fc da IgG1 humana. A porção Fc melhora o desempenho farmacocinético do ETA. Por inibição competitiva, se liga ao TNF- $\alpha$  e ao TNF- $\beta$ , inibindo a ligação dessas citocinas aos seus respectivos receptores na superfície celular, evitando a atividade proinflamatória do TNF- $\alpha$ . O etanercepte é utilizado em doses de 25mg por via subcutânea duas vezes por semana. A resposta clínica é rápida, assim como a do adalimumabe, podendo ocorrer no primeiro mês de tratamento. Seu tempo de meia-vida é de quatro dias e seu pico de concentração ocorre em aproximadamente 50 horas, ou seja, possui absorção lenta (MORELAND *et al.*, 1999; KORTH-BRADLEY *et al.*, 2000; DEN BROEDER *et al.*, 2002; KEYSTONE *et al.*, 2004; OLSEN; STEIN, 2004; WIENS; VENSON; CORRER; PONTAROLO; *et al.*, 2009).

O IFX é um anticorpo monoclonal quimérico da IgG1 anti-TNF- $\alpha$  contendo a região ligante de antígeno de anticorpos de camundongos e a região constante humana (anticorpo humano-murínico). Ele se liga com alta afinidade a formas solúveis e transmembranas do TNF- $\alpha$ , (não se liga ao TNF- $\beta$ ). O infliximabe dificulta a ação do TNF- $\alpha$  e pode matar células que expressam o TNF- $\alpha$ . O tratamento com o infliximabe deve ser concomitante ao uso de MTX na dose de 3mg/kg via endovenosa nas semanas 0, 2, 6 e, a partir daí, a cada quatro a oito semanas. A resposta terapêutica, assim como para o adalimumabe e para o etanercepte, é rápida, ocorrendo no primeiro mês de intervenção (KNIGHT *et al.*, 1993; SCALLON *et al.*, 1995; OLSEN; STEIN, 2004; WIENS; VENSON; CORRER; GROCHOCKI; *et al.*, 2009).

As anticitocinas não devem ser empregadas em pacientes com infecções ativas e devem ser descontinuadas em caso de algum evento adverso sério. Nos casos de infecções recorrentes é contraindicado o uso dessas drogas e todos os pacientes devem passar por uma *screening* para pesquisa de tuberculose latente antes de iniciar a terapia com anticitocina. Essas condições são decorrentes do risco aumentado de desenvolvimento de tuberculose e infecções oportunistas com o uso de anti-TNF- $\alpha$  (WARRIS; BJORNEKLETT; GAUSTAD, 2001; KAMATH *et al.*, 2002; MCCAIN; QUINET; DAVIS, 2002; KROESEN *et al.*, 2003; WIENS; VENSON; CORRER; GROCHOCKI; *et al.*, 2009; WIENS; VENSON; CORRER; *et al.*, 2009c; WIENS; VENSON; CORRER; PONTAROLO; *et al.*, 2009).

Outros efeitos colaterais são decorrentes do uso das anticitocinas em diferentes graus de prevalência (WIENS; VENSON; CORRER; GROCHOCKI; *et al.*, 2009; WIENS; VENSON; CORRER; *et al.*, 2009c; WIENS; VENSON; CORRER; PONTAROLO; *et al.*, 2009).

Outras drogas biológicas estão disponíveis para o emprego no tratamento da artrite reumatoide, como o ABT e o RTX (WEISSMANN, 2006; SMOLEN, 2007; LINDGREN; GEBOREK; KOBELT, 2009; YUAN *et al.*, 2010).

Com relação ao impacto da adoção de drogas biológicas – incluindo não somente o ADA, o ETA e o IFX, mas também o ABT e o RTX - para o tratamento da artrite reumatoide, pode-se dizer que o emprego delas gera muitos benefícios, porém é acompanhado de uma significativa elevação nos custos para o sistema de saúde; estudos recentes demonstraram que no

Paraná, por exemplo, a terapia com o etanercepte gera um custo anual de aproximadamente R\$ 55.000,00 (CHEN *et al.*, 2006; WIENS; VENSON; GROCHOCKI; *et al.*, 2009).

## 2.2. AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

Tecnologias em saúde são todas as formas de conhecimento que podem ser aplicadas para a solução ou a redução dos problemas de saúde de indivíduos ou populações, incluindo medicamentos, equipamentos e procedimentos técnicos, sistemas organizacionais, educacionais, de informação e de suporte e os programas e protocolos assistenciais, por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população (SAÚDE, 2009a).

A avaliação de tecnologias em saúde (ATS) pode ser conceituada como um processo contínuo de avaliação que visa ao estudo sistemático das consequências tanto a curto quanto em longo prazo da utilização de uma determinada tecnologia ou de um grupo de tecnologias ou de um tema relacionado a tecnologia (SAÚDE, 2009a). O objetivo da ATS é prover informações para a tomada de decisão tanto política quanto clínica. As propriedades essenciais da ATS são a sua orientação para a tomada de decisão e o seu caráter multidisciplinar e abrangente (BANTA; LUCE, 1983; GOODMAN, 1998).

Os estudos de ATS envolvem aqueles que avaliem sua eficácia, segurança, custo, emprego ético, impacto orçamentário da sua adoção, seus aspectos distributivos, entre outros. Caso a tecnologia em saúde avaliada seja um medicamento e a avaliação seja econômica, pode-se chamar a ATS de avaliação farmacoeconômica, dentro da qual se compara intervenções farmacoterapêuticas (RYCHLIK, 2002; BOZIC; PIERCE; HERNDON, 2004; BOOTMAN; MCGHAN; TOWNSEND, 2006; RASCATI, 2009).

Esse tipo de estudo emprega o princípio do ECHO *model*, nomenclatura proveniente da junção das iniciais *economic, clinical and humanistic outcomes*, que enaltece a importância de se considerar não somente os desfechos clínicos durante a avaliação de uma tecnologia em saúde, mas sim considerar

também desfechos econômicos e humanísticos, procurando integrá-los (Quadro 2) (KOZMA; REEDER; SCHULZ, 1993; KOZMA, 1995).

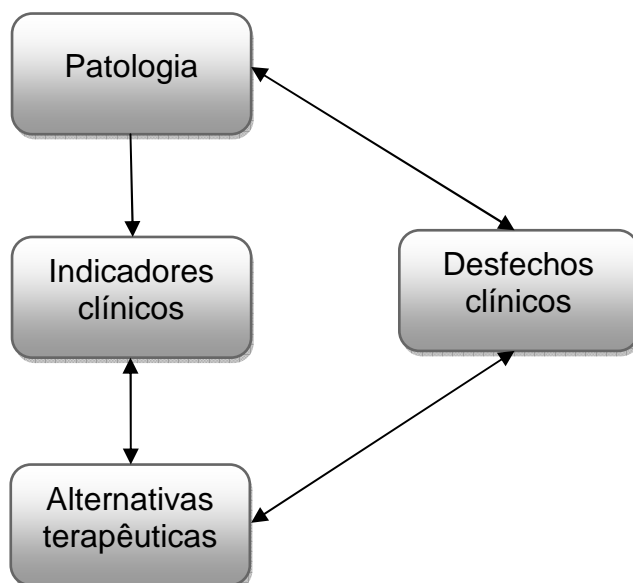
**Quadro 2.** Tipos de desfecho em saúde.

DESFECHOS CLÍNICOS Eventos clínicos que ocorrem e que são resultados da patologia ou do tratamento
DESFECHOS ECONÔMICOS Integração dos custos diretos, indiretos e/ou intangíveis com as consequências da intervenção
DESFECHOS HUMANÍSTICOS Reflexo da patologia no estado funcional do paciente ou na sua qualidade de vida

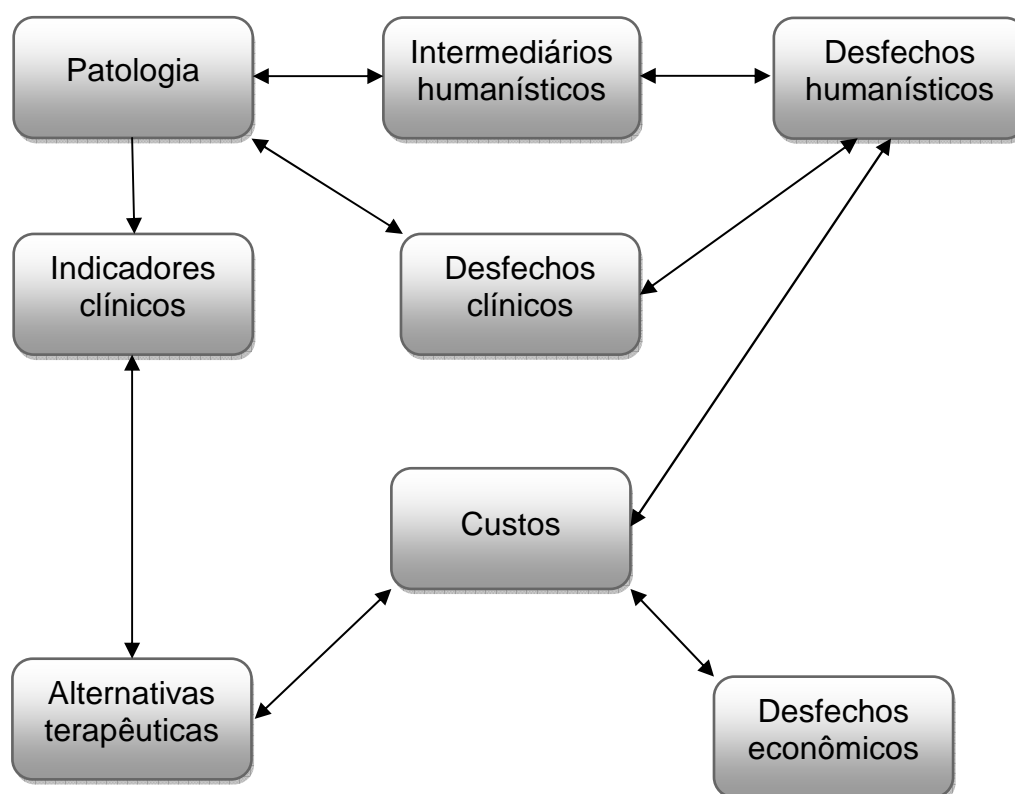
Adaptado de: (KOZMA; REEDER; SCHULZ, 1993; KOZMA, 1995)

O que se busca nesses estudos é saber se a utilização de uma determinada tecnologia em saúde é vantajosa sobre outra, em termos relativos, e isso se faz identificando, avaliando e comparando os custos e as consequências/desfechos de se adotar determinadas intervenções – Figura 9 (NGORSURACHES, 2008; RASCATI, 2009). Para isso, os estudos de economia em saúde analisam aspectos econômicos no setor da saúde empregando conceitos teóricos das ciências econômicas (KOZMA; REEDER; SCHULZ, 1993; KOZMA, 1995; RYCHLIK, 2002).

Durante anos, a saúde considerou somente a segurança e eficácia dos medicamentos como avaliação de desfechos (Figuras 7 e 8) (KOZMA; REEDER; SCHULZ, 1993; KOZMA, 1995; RYCHLIK, 2002; NGORSURACHES, 2008). No Brasil, desde que haja comprovação desses dois parâmetros, a ANVISA libera o registro de novos medicamentos. Cabe ao Ministério da Saúde incorporar ou não a tecnologia em saúde ao SUS, e faz isso baseado em dados de avaliações econômicas. Isso permite que uma ciência que é predominantemente da saúde acabe se encontrando numa linha tênue entre essa ciência e as ciências humanas e sociais devido a sua interdisciplinaridade; um estudo de avaliação econômica não somente considera dados de eficácia, mas também de efetividade, tolerabilidade e dados econômicos e humanísticos.



**Figura 7.** Modelo tradicional de prática médica.  
Traduzido e adaptado de: (KOZMA; REEDER; SCHULZ, 1993).



**Figura 8.** ECHO model.  
Traduzido e adaptado de: (KOZMA; REEDER; SCHULZ, 1993)

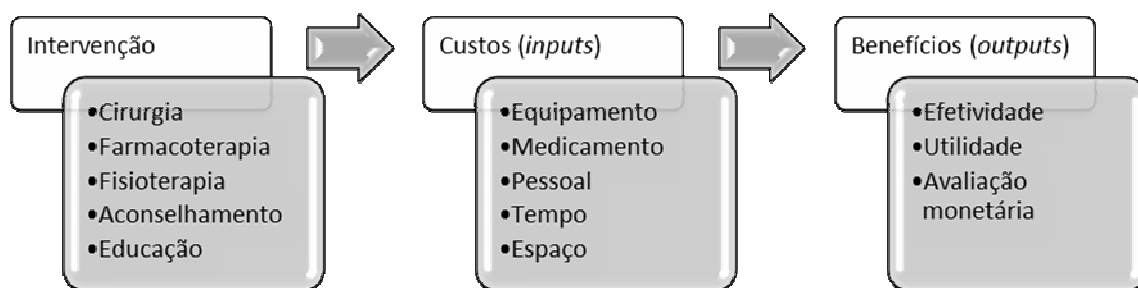
Para aquisição de medicamentos, hospitais e agências governamentais de vários países do mundo já exigem um estudo de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-benefício ou custo-minimização, ou seja, estudos

farmacoeconômicos (BONK, 2000; COMMISSION, 2001; WILLISON *et al.*, 2001; RYCHLIK, 2002).

O objetivo desses estudos não é a simples minimização dos recursos gastos, mas sim uma otimização na alocação desses recursos, sempre limitados, aumentando a eficiência do sistema de saúde (KOZMA; REEDER; SCHULZ, 1993; KOZMA, 1999; RYCHLIK, 2002; SCHOFFSKI, 2008).

### 2.2.1 Tipos de análises farmacoeconômicas

O princípio básico de estudos de ATS é a comparação do benefício (*output*) trazido por uma intervenção com o seu custo (*input*) (Figura 9) (NGORSURACHES, 2008).



**Figura 9.** Princípio básico dos estudos de Avaliação Econômica.  
Fonte: o autor

Como todos os tipos de estudos de ATS envolvem a comparação de um benefício com o seu custo, pode-se expor uma matriz de decisão que é fundamento de um estudo de ATS (Figura 10).

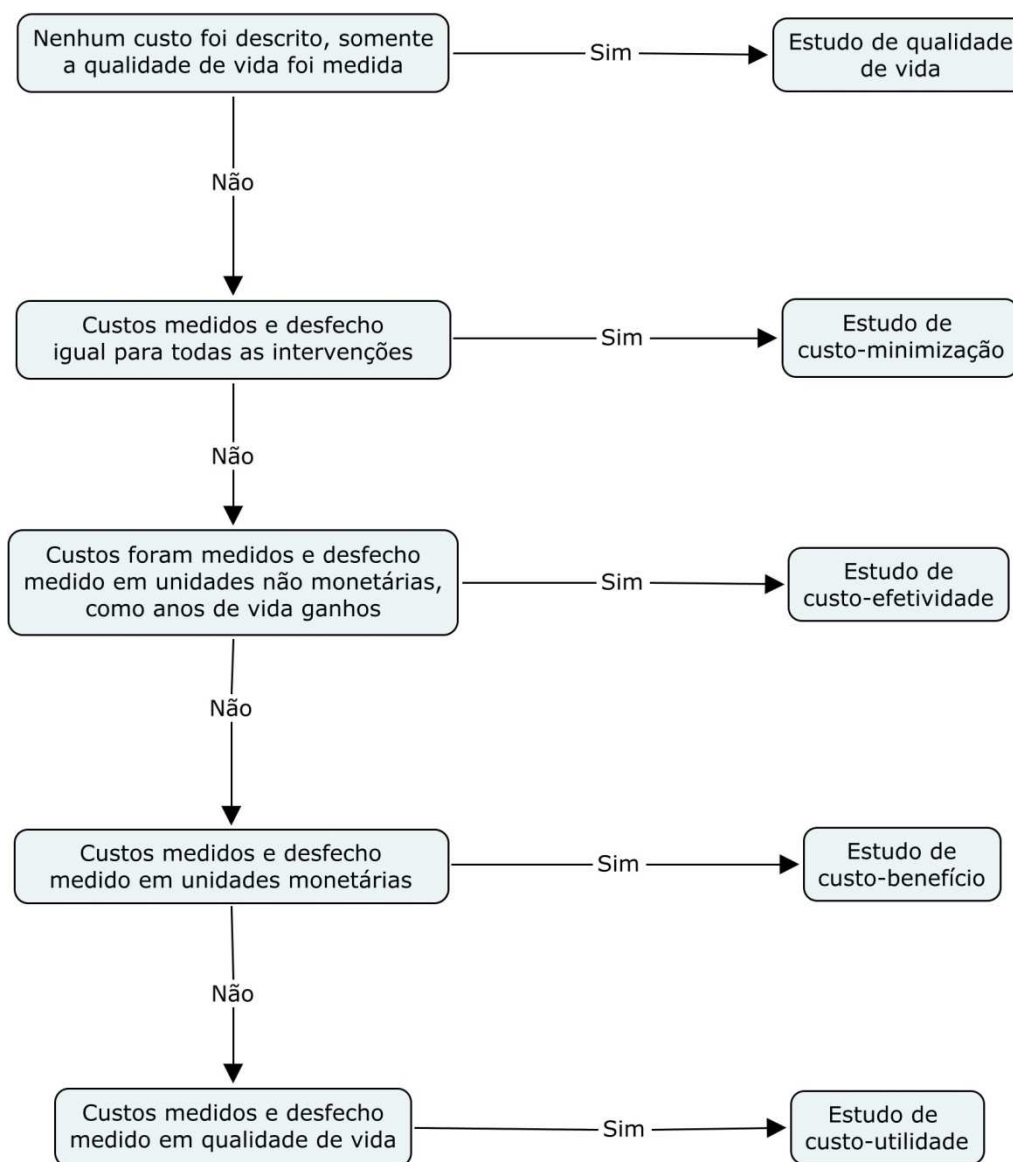
		CUSTO		
		A>B	A=B	A<B
BENEFÍCIO	A>B	AVALIAR	ACEITAR A	ACEITAR A
	A=B	REJEITAR A	INDIFERENTE	ACEITAR A
	A<B	REJEITAR A	REJEITAR A	AVALIAR

**Figura 10.** Matriz de decisão de um estudo de Avaliação Econômica.  
Traduzido e adaptado de: (RYCHLIK, 2002)

Essa matriz decisória define o grau de rigorosidade nos critérios adotados para a tomada de decisão: caso a intervenção comparada à intervenção padrão apresente maior custo e igual ou menor benefício, a decisão é menos criteriosa, visto que se pode rejeitar, de pronto, a intervenção (em vermelho). Caso ela apresente o mesmo custo e um benefício menor, se faz o mesmo (em vermelho). Caso a intervenção comparada à padrão apresente igual ou menor custo e um benefício maior, ou caso apresente menor custo e igual benefício, a decisão também é relativamente fácil (em verde), porém por um motivo adverso do anterior, que é devido à pronta aceitação e incorporação da intervenção. A decisão somente precisa ser realizada de forma muito cuidadosa caso tanto os custos quanto os benefícios sejam maiores, iguais ou menores que os do padrão (quadros na diagonal). De forma geral, quando a intervenção é mais custosa e mais benéfica ou quando é menos custosa e menos benéfica, a tomada de decisão é mais criteriosa e deve ficar a cargo do pagador, e não do farmacoeconomista.

Os custos são sempre medidos em unidades monetárias, enquanto os benefícios podem ser medidos de diferentes formas e, dependendo de qual forma se mede esse desfecho, há um tipo de estudo de ATS; ou seja, vários métodos analíticos podem ser utilizados para analisar a relação entre o custo e o benefício provenientes da intervenção, dependendo de como se mede o benefício em questão. Assim, pode-se avaliar o benefício como a efetividade

ou eficácia do tratamento (análise de custo-efetividade – CEA), como o impacto da intervenção no *utility* do paciente (análise de custo-utilidade – CUA) ou como o benefício monetário trazido pela adoção da intervenção (análise de custo-benefício – CBA). Caso a intervenção não traga benefícios, comparada à intervenção padrão, a análise é de custo-minimização (CMA) (Figura 11) (NGORSURACHES, 2008).



**Figura 11.** Algoritmo para determinar qual tipo de método analítico será empregado. Traduzido e adaptado de: (RYCHLIK, 2002)

Diretrizes são desenvolvidas pelo mundo todo para a realização de estudos de ATS, sendo que alguns países, como a Austrália, Bélgica, Finlândia

e França, recomendam a realização de qualquer um dos quatro tipos básicos de estudos (CEA, CUA, CMA ou CBA), enquanto outros países se restringem até a apenas um deles, como a Nova Zelândia, que exige somente a CUA (NGORSURACHES, 2008).

#### 2.2.1.1 Análise de custo-efetividade

Nesse tipo de análise, conforme já especificado, os custos são medidos em unidades monetárias, enquanto o benefício é medido em unidades não-monetárias que refletem a eficácia ou efetividade do tratamento – milímetros de mercúrio diminuídos da pressão arterial, percentual de hemoglobina glicada diminuída no paciente diabético, mortalidade diminuída no câncer, etc. (BONK, 2000; RYCHLIK, 2002; RASCATI, 2009).

A grande desvantagem dessa metodologia é que ela não pode ser utilizada para comparar unidades de desfechos diferentes (RYCHLIK, 2002; RASCATI, 2009), o que pode ser contornado utilizando-se uma unidade de efetividade que pode ser comum a diversas patologias e intervenções, como anos de vida ganhos. Outra desvantagem é que normalmente as patologias possuem mais de um desfecho de interesse (NGORSURACHES, 2008), como a artrite reumatoide, em que além da efetividade que a intervenção possui por diminuir o número de articulações inchadas, também o relevante papel que possui na qualidade de vida e funcionalidade do paciente.

#### 2.2.1.2 Análise de custo-utilidade

Assim como na CEA, o benefício é medido em unidades não-monetárias; porém, essa unidade normalmente reflete a utilidade (valores que os indivíduos atribuem aos estados de saúde), e muitas vezes se adota o QALY. Estudos de CUA disponibilizam informações mais completas sobre o estado de saúde do paciente, já que se avaliam os desfechos em termos quantitativos e qualitativos, refletindo a efetividade do tratamento. Isso significa que a CUA reflete diretamente os resultados de uma CEA (NGORSURACHES, 2008). O resultado é dado, então, em custo por QALY ganho. Algumas características do estudo indicam ser o CUA a melhor alternativa. Assim,

quando a qualidade de vida é um fator importante na patologia, como na depressão ou na artrite reumatoide, indica-se o emprego do CUA, integrando mortalidade e morbidade numa só unidade de medida. Nessas patologias, considerar somente o uso de uma intervenção e seu resultado clínico pode não refletir o verdadeiro benefício da intervenção; por exemplo, o uso do infliximabe para tratamento da artrite reumatoide traz benefícios clínicos claros, porém exige do paciente a administração endovenosa do medicamento, expondo ele a situações desagradáveis. Também se indica o uso da CUA quando se tem diferentes desfechos medidos; assim, se utilizar QALY para todos podendo as intervenções ser comparadas (BONK, 2000; RYCHLIK, 2002; NGORSURACHES, 2008; RASCATI, 2009). As desvantagens da CUA são as dificuldades de se determinar desfechos em qualidade de vida do ponto de vista técnico – novas metodologias mais confiáveis devem ser desenvolvidas e estudadas – e do ponto de vista de recursos – consome recursos humanos, financeiros e é moroso (NGORSURACHES, 2008).

#### 2.2.1.3 Análise de custo-benefício

Ambos, tanto o custo quanto o benefício, são medidos em unidades monetárias (RYCHLIK, 2002; NGORSURACHES, 2008; RASCATI, 2009). Assim, mede-se o benefício (ou malefício) econômico absoluto trazido pela adoção de alguma intervenção (NGORSURACHES, 2008). Como exemplo, temos a opção de vacinar uma determinada população contra a gripe ou tratar a patologia, caso parte dessa população a adquira, quanto se economizaria tomando essa atitude? Isso é um estudo de custo-benefício (NICHOL, 2001).

Este tipo de estudo possibilita a comparação direta das intervenções, mesmo que de naturezas diferentes, pois o único desfecho medido é em valores monetários. Apesar da facilidade é menos usado que os demais devido ao fator ético envolvido, na mensuração de unidades clínicas em recursos financeiros: afinal, quanto custaria uma vida salva? Além disso, há a dificuldade metodológica *per se* (a medida de um benefício clínico ou humanístico em valores monetários é relativamente mais complexa) (BONK, 2000; RYCHLIK, 2002; NGORSURACHES, 2008; RASCATI, 2009)

#### 2.2.1.4 Análise de custo-minimização

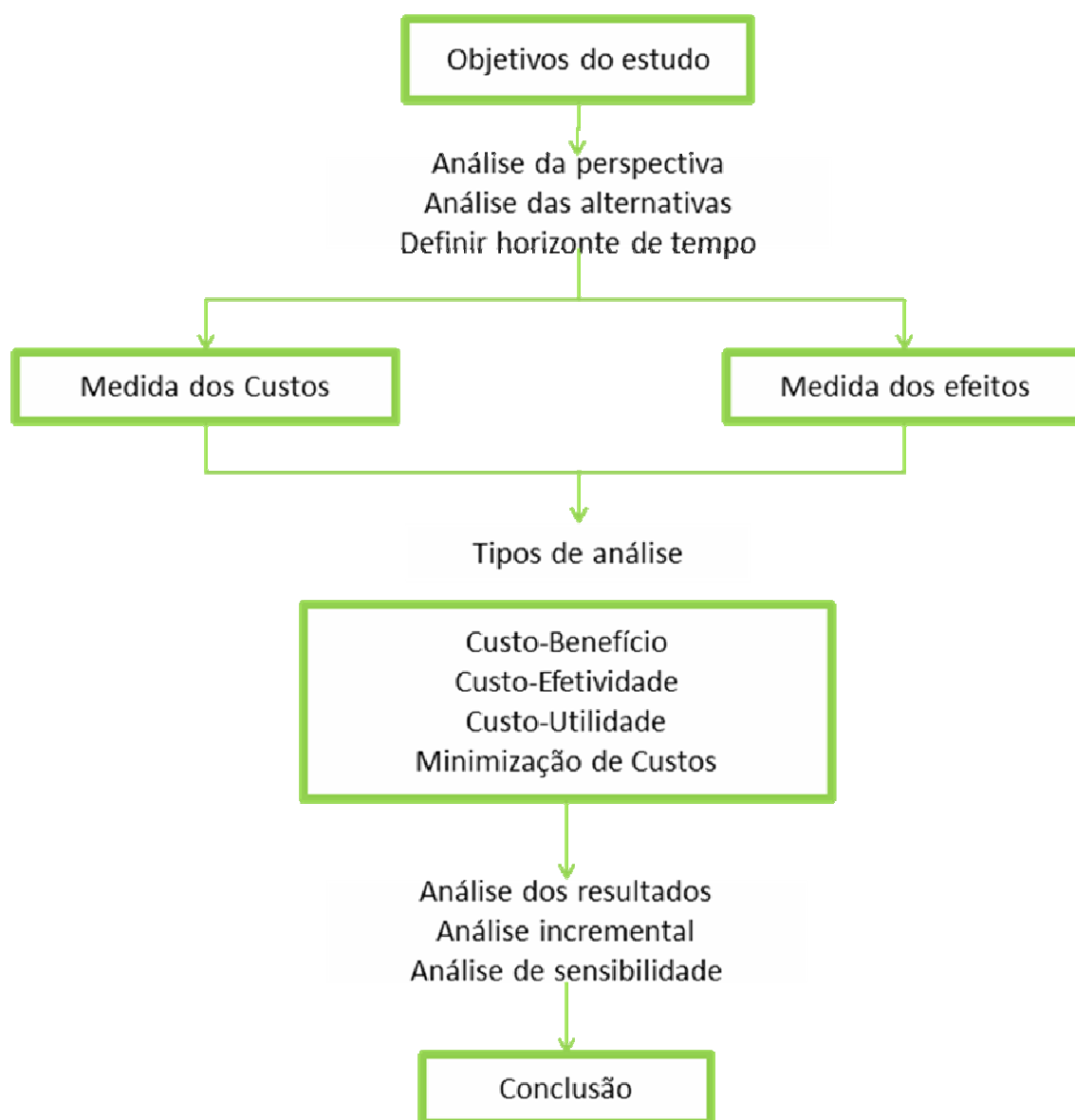
É uma metodologia empregada quando as diferentes intervenções apresentam desfechos similares, em termos de efetividade (BONK, 2000; RYCHLIK, 2002). Se ambas as intervenções apresentam resultados clínicos considerados equivalentes pode-se tomar uma decisão de qual das duas deve ser adotada pela comparação direta de seus custos; ou seja, esse tipo de análise é uma comparação direta dos custos (NGORSURACHES, 2008).

Raras são as oportunidades de se empregar uma CMA, visto que a incorporação de novas tecnologias no mercado tende a trazer benefícios incrementais em sua efetividade: são raros os casos de intervenções com efetividades idênticas (NGORSURACHES, 2008).

### 2.3. MÉTODOS EMPREGADOS NA AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Uma etapa inicial e fundamental para a realização de um estudo de ATS é traçar um plano de estudo com dados de *baseline* do impacto clínico, humanístico e econômico da doença na vida do paciente, do pagador e na sociedade, dependendo do objetivo do estudo. Com isso, podem-se delinear outros dados do estudo, como qual a perspectiva adotada, quais os desfechos que serão medidos, quais os custos serão incluídos, entre outros, descritos a seguir (RYCHLIK, 2002).

A Figura 12 apresenta um fluxograma simplificado dos passos para a realização de um estudo de Avaliação Econômica, cujas etapas serão explicadas adiante.



**Figura 12.** Fluxograma simplificado para a realização de um estudo de avaliação econômica.  
Fonte: o autor

### 2.3.1 Perspectivas na avaliação de tecnologias em saúde

Um ponto capital nos estudos de ATS é a determinação da perspectiva adotada no estudo: as vantagens e os custos das intervenções vão ser avaliados conforme o provedor do serviço, o pagador do serviço, a sociedade ou o paciente? Com base nessa decisão é que se estabelecem quais vão ser os *outputs* e os *inputs* considerados, de acordo com sua relevância (BONK, 2000; WAILOO *et al.*, 2008; RASCATI, 2009). Por exemplo: considerando-se pacientes com esquizofrenia e diferentes intervenções farmacoterapêuticas

para o tratamento dessa patologia, como custo ou como desfecho considerado não se incluiria a produtividade perdida pelo paciente caso se tomasse como perspectiva o SUS, porém seria considerado esse desfecho caso a perspectiva acolhida fosse da sociedade ou do paciente.

Segundo os estudiosos da farmacoeconomia, o ideal é adotar-se a perspectiva da sociedade, ou seja, incluindo tudo o que se gasta com o tratamento da artrite reumatoide, não somente aquele gasto incorrido para o pagador, para o sistema de saúde, para a instituição ou para o paciente; porém isso torna a metodologia mais complexa. As perspectivas adotadas normalmente são as do provedor do serviço/da tecnologia em saúde (o hospital, por exemplo) ou o pagador (plano de saúde ou SUS, por exemplo) (YELIN; WANKE, 1999; RASCATI, 2009).

### 2.3.2 Desfechos medidos

Uma vez determinada a perspectiva do estudo, deve-se selecionar os desfechos que serão incluídos e também decidir como esses desfechos serão mensurados. Os desfechos a serem medidos dependerão, em primeiro lugar, da patologia ou condição existente. Também depende das intervenções relevantes para a situação e da perspectiva adotada (BONK, 2000). Dessa forma, o diabetes melito do tipo 2, por exemplo, tem como desfechos importantes a glicemia do paciente e sua hemoglobina glicada. Caso as intervenções comparadas sejam as insulinoterapias, condições de hipoglicemia noturna seria um desfecho de segurança apropriado de ser medido. Com relação à perspectiva, já discutida anteriormente, no caso das insulinoterapias para tratamento do diabetes melito do tipo 2, a qualidade de vida do paciente é um desfecho relevante.

Desfechos relativamente subjetivos, como a qualidade de vida, são mais difíceis de serem avaliados. Atualmente os profissionais da saúde estão desenvolvendo ferramentas de avaliação de qualidade de vida, específicos ou gerais, que possam facilitar essa medida.

A medida de desfechos em saúde pode ser obtida de maneira prospectiva, através da realização de estudos clínicos, por exemplo, ou de

forma retrospectiva, utilizando-se de fontes de informações, como banco de dados ou estudos clínicos já realizados.

### 2.3.3 Medindo e estimando custos

Os custos podem ser divididos em diretos, indiretos e intangíveis. Custos diretos são aqueles perceptíveis de imediato pelo pagador, como o custo resultante de um diagnóstico, de uma terapia, de medicamentos, de eventuais efeitos colaterais e reações à farmacoterapia, de consultas médicas, cirurgias, etc. Esse tipo de custo é o mais facilmente medido (GOLDER, 1999; BONK, 2000; RYCHLIK, 2002).

Os custos diretos podem ser avaliados pelo preço de mercado, que obviamente varia conforme o provedor, o período e a localidade de onde se obteve o preço, e essas especificações devem estar claramente estabelecidas na metodologia do trabalho (BONK, 2000).

Custos diretos, assim como os desfechos em saúde, podem ser medidos de forma prospectiva ou retrospectiva, ou seja, através de um acompanhamento direto do paciente e do processo interventivo, gerando valores mais reais (prospectiva) ou através de estudos já realizados, estimativas, fontes de informações, banco de dados e tabelas de reembolso (retrospectiva) (RASCATI, 2009). O Ministério da Saúde possui uma tabela de reembolso chamada Banco de Preços em Saúde, uma fonte de informação importante para a realização de estudos de avaliação de tecnologias em saúde no Brasil (SAÚDE, 2009b). Os custos diretos ainda podem ser categorizados como médicos e não-médicos, sendo que os médicos são aqueles que decorrem da intervenção terapêutica ou da condição em si e de natureza clínica ou terapêutica (hospitalização, medicamentos, equipo, custo do profissional, custo da incapacidade gerada pela condição), e os não-médicos são os que decorrem da intervenção ou da condição, mas não tem uma natureza clínica ou terapêutica – transporte, *home care*, custos intangíveis (BONK, 2000).

Os custos indiretos são aqueles resultantes do consumo indireto de recursos devido ao tratamento ou devido às consequências naturais trazidas pela patologia. Ela traduz o impacto desse tratamento e da patologia na

produtividade das pessoas envolvidas, conseqüentemente no *welfare* da sociedade (GOLDER, 1999; BONK, 2000; RYCHLIK, 2002).

Nem sempre custos indiretos são incluídos no estudo, dependendo da perspectiva adotada. Esse tipo de custo é mais significativo quando se adota a perspectiva da sociedade, já que envolve perda de produtividade, que normalmente impacta diretamente na capacidade de trabalho das pessoas (RYCHLIK, 2002).

Há diversas maneiras de se medir custos indiretos; as mais usadas são a metodologia do capital humano, o custo de fricção e do *willingness-to-pay*, que não serão descritos aqui (RYCHLIK, 2002; JAKUBCZYK *et al.*, 2010).

Exemplos de custos indiretos são os decorrentes da inabilidade para o trabalho, gastos decorrentes do tempo que o paciente passou no hospital, gastos com adaptações domiciliares, com viagens e com transportes, gastos com morte ou aposentadoria precoce, dentre outros (RYCHLIK, 2002; KOBELT *et al.*, 2005).

A terceira categoria de custos são os custos intangíveis. Os custos intangíveis são de difícil mensuração. Como exemplos, temos o impacto de uma intervenção na qualidade de vida ou bem-estar do paciente, ou o custo da dor para o paciente, do medo, da ansiedade, da depressão, etc. Pode-se perceber que o custo envolvido nessa medida é não-monetário, por isso é difícil de ser avaliado (GOLDER, 1999; RYCHLIK, 2002). Normalmente não se incluem custos intangíveis em estudos de ATS.

Algo importante a se adotar na avaliação dos custos num estudo de avaliação de tecnologias em saúde é o ajuste no tempo, que envolve a inflação e a taxa de desconto. A inflação decorre do aumento dos custos com o tempo decorrente do mercado, enquanto a taxa de desconto está relacionada à preferência dos indivíduos pelos benefícios no momento presente. Normalmente se adota uma taxa de desconto de 3 a 6%, sendo que o Ministério da Saúde, através de diretrizes publicadas, aconselham a adoção do valor de 5%. A taxa de inflação varia conforme a época (BONK, 2000; RASCATI, 2009; SAÚDE, 2009c).

Normalmente o objetivo de um estudo de avaliação de tecnologias em saúde é verificar qual das intervenções é a mais vantajosa, portanto, custos

que sejam comuns às intervenções podem ser desconsiderados, para facilitar o estudo e diminuir o dispêndio de tempo (RASCATI, 2009).

#### 2.3.4 Análise de sensibilidade

O grau de confiabilidade da metodologia empregada em um estudo de avaliação econômica pode ser determinado pela análise de sensibilidade. Uma metodologia deve ser robusta o suficiente para manter seus resultados pouco alterados após testar suas suposições, valores e incertezas (BONK, 2000; LAJAS *et al.*, 2003; WAILOO *et al.*, 2008).

A análise de sensibilidade permite que generalizações adotadas na avaliação econômica, comuns nesses tipos de estudos, sejam testadas para ver se são adequadas (BONK, 2000).

Primeiramente deve se definir quais os parâmetros adotados no estudo que estão sujeitos a incertezas, por exemplo, a taxa de desconto adotada, o custo da intervenção e o resultado clínico da mesma. Após isso, variações (para mais e para menos) devem ser adotadas para esses valores; as variações devem ser plausíveis e podem ser feitas sob uma variável por vez (univariada) ou sob mais de uma variável concomitantemente (multivariada). Então os novos resultados devem ser reanalisados para determinar o grau de impacto das variações neles (BONK, 2000).

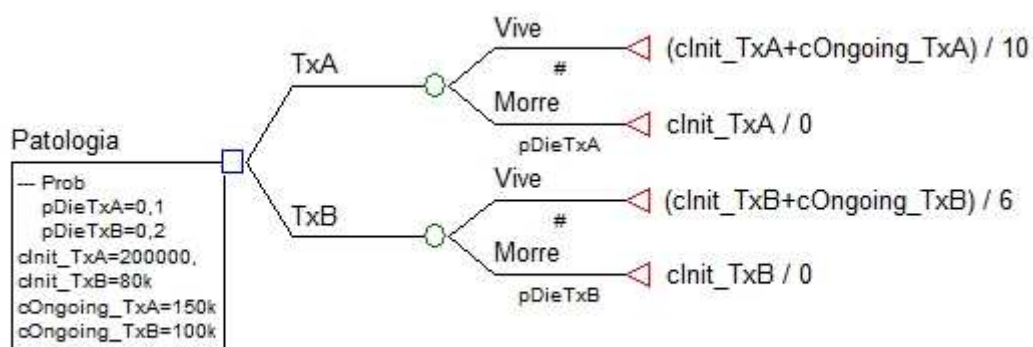
#### 2.3.5 Modelagem farmacoeconômica

O modelo analítico de uma avaliação econômica é um retrato dos diferentes estágios da patologia e suas consequências, ou seja, reflete a realidade de forma simplificada. O pesquisador deve criar um modelo baseado nos diferentes desfechos que podem ocorrer no decorrer do tempo em que o paciente estiver portando a condição especial; dependendo da complexidade do modelo, algumas suposições devem ser feitas, para isso o método Delphi pode ser utilizado (RYCHLIK, 2002; KAMAL *et al.*, 2006).

Definidas a perspectiva adotada, o horizonte temporal e as alternativas terapêuticas a serem estudadas, bem como os desfechos medidos para as intervenções de acordo com sua relevância e com o tipo de estudo a ser

realizado (CEA, CUA, etc.), pode se integrar os valores relevantes, tanto para esses desfechos como para os custos, no modelo econômico através da criação de cenários de possibilidades para a patologia (RYCHLIK, 2002).

A Figura 13 representa um modelo simplificado de árvore de decisão, uma das técnicas de modelagem utilizada na farmacoeconomia (RYCHLIK, 2002).



**Figura 13.** Exemplo de modelo farmacoeconômico desenhado no *software Treeage Pro*.  
Fonte: o autor.

A árvore decisória é a representação mais simples para refletir o tratamento e o progresso de patologias agudas, inicia-se com a patologia em questão e divide-se, a partir do nodo de decisão (□), nas opções terapêuticas que o paciente possui (TxA ou TxB, no caso da Figura 13). Uma vez adotada uma intervenção terapêutica a árvore de decisão se ramifica em possibilidades (nodos de possibilidades - ○), envolvendo probabilidades, valores de desfechos e custos envolvidos; no caso do modelo representado pela Figura 13, o paciente pode viver ou morrer. Os ramos são criados ficticiamente, com o objetivo de somente representar os estados situacionais possíveis em que os pacientes podem se encontrar. A fonte dessas informações pode ser de literatura ou consulta a especialistas da área. Quando não há mais possibilidades de alterações no quadro do paciente, por exemplo, no caso de óbito, fecha-se o modelo de decisão com o nodo terminal (◁), no estado chamado de “estado absorvivo” (KAMAL *et al.*, 2006; TREEAGE, 2011).

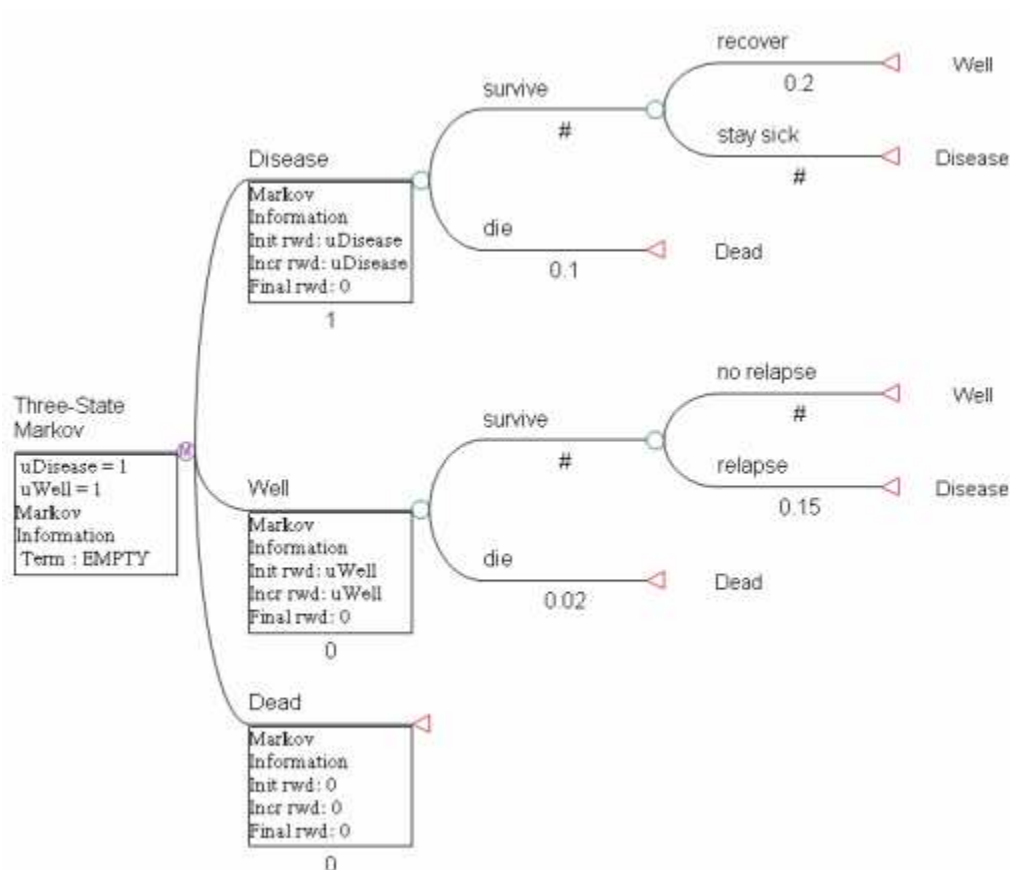
Uma vez construído o modelo, o *software* utilizado realiza cálculos matemáticos, considerando todas as probabilidades existentes em cada ramo da árvore, somando e multiplicando os valores e resultando em valores finais de probabilidade para cada estado situacional e para custos e desfechos (KAMAL *et al.*, 2006)

Por se basearem em cenários fictícios, os modelos de decisão devem passar pela análise de sensibilidade para a verificação da sua confiabilidade e robustez (KAMAL *et al.*, 2006).

#### 2.3.5.1 Modelo de Markov

O modelo de Markov fornece um retrato dos diferentes estágios da patologia, suas possibilidades terapêuticas e a influência da doença na saúde. Ele reflete o progresso da patologia, ou seja, a sequência e frequência dos estágios da doença em diferentes circunstâncias terapêuticas. O modelo de Markov, ao contrário da árvore de decisão, é empregado para patologias crônicas; por isso, neste modelo, o horizonte temporal adotado é dividido em ciclos iguais de períodos de tempo, os ciclos de Markov (RYCHLIK, 2002; KOBELT *et al.*, 2005; KAMAL *et al.*, 2006).

O modelo de Markov é estocástico, ou seja, baseado nas leis da probabilidade, e evidencia as consequências de cada intervenção sobre o prognóstico da patologia; cada estado do ciclo é caracterizado por valores de custos e de desfechos (*utility*, por exemplo) (RYCHLIK, 2002; KOBELT *et al.*, 2005). A Figura 14 traz um exemplo de modelo de Markov.



**Figura 14.** Exemplo de modelo farmacoeconômico de Markov. Cada estado situacional pode ser visitado por um paciente fictício mais de uma vez, excetuando o estado absoritivo (morte – *die*).

Fonte: (BOONEN *et al.*, 2005).

Cada ciclo de Markov deve ser clinicamente relevante. Durante cada um dos ciclos, a transição de um estado de saúde para outro considera o conjunto de probabilidades que são somadas e multiplicadas para gerar, como na árvore de decisão, um valor final. Uma diferença está no fato de que pacientes no modelo de Markov podem ir e voltar nos estados situacionais, porém esses estados são mutuamente exclusivos, ou seja, o paciente fictício não pode estar em dois deles simultaneamente (KOBELT *et al.*, 2005; KAMAL *et al.*, 2006).

### **3. JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS**

#### **3.1. JUSTIFICATIVA**

Frente à limitação de recursos, sempre presente, e a tendência do aumento dos gastos com saúde, devido a diversos fatores, como o envelhecimento populacional e a incorporação de novas tecnologias em saúde, há a necessidade da aplicação mais eficiente dos recursos existentes. O Paraná possui aproximadamente 920 pacientes portadores de artrite reumatoide que fazem uso de anticitocinas, o que leva o Governo do Estado do Paraná a consumir anualmente 13,0 milhões de reais para prover os usuários de adalimumabe, 14,5 milhões de reais para prover os usuários de etanercepte e 4,5 milhões de reais para prover os usuários de infliximabe. Devido aos altos valores despendidos e a finitude dos recursos disponíveis, uma alocação racional dos recursos deve ser feita a partir de uma avaliação com embasamento científico.

#### **3.2. OBJETIVO GERAL**

Realizar uma avaliação de custo-utilidade das drogas adalimumabe, etanercepte e infliximabe no tratamento da artrite reumatoide e do impacto orçamentário do emprego dessas drogas no programa de medicamentos do componente especializado excepcionais da Secretaria de Estado da Saúde do Paraná.

#### **3.3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Realizar um levantamento de dados clínicos e epidemiológicos envolvendo as três drogas (ADA, ETA e IFX) no tratamento da artrite reumatoide;
- Fazer um levantamento de custos diretos envolvidos no tratamento de pacientes com artrite reumatoide não-controlada no Estado do Paraná;
- Construir um modelo de Markov condizente com a progressão clínico-epidemiológica da artrite reumatoide;

- Realizar o estudo estatístico dos dados obtidos no modelo de Markov, incluindo o resultado de custo-utilidade;
- Fazer um estudo de impacto orçamentário das anticitocinas sobre o Programa de Dispensação de Medicamentos para a Atenção Especializada no Estado do Paraná, com base em possíveis cenários fictícios.

## 4. MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1. TIPO DE ANÁLISE EMPREGADA

Na busca de dados de eficácia dos tratamentos com anticitocinas, foi realizada uma revisão sistemática, buscando dados consistentes em estudos clínicos controlados randomizados que avaliam a eficácia e a segurança das anticitocinas.

Alguns dados clínicoepidemiológicos foram obtidos de forma secundária/retrospectiva, ou seja, de levantamentos já realizados em estudos de outros países. Outros dados foram obtidos por consulta a especialistas na área de reumatologia ou na área de farmácia e gestão hospitalar. Dados de mortalidade da população em geral foram obtidos do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

O estudo realizado foi do tipo custo-utilidade, que tem como desfecho avaliado o custo relacionado ao aumento ou diminuição da qualidade de vida do paciente (BONK, 2000; RYCHLIK, 2002; WALLEY; HAYCOX; BOLAND, 2004; ELLIOTT; PAYNE, 2005; NGORSURACHES, 2008), quantificado em QALY cumulativos que o paciente adquire durante o tratamento. Esse parâmetro avalia a saúde como um todo, considerando que em pacientes com artrite reumatoide é um importante desfecho, e relaciona esses dados com os custos do tratamento.

Para avaliar os custos de cada tratamento foi adotada a perspectiva do SUS, que engloba apenas os custos diretos, incorridos pelo SUS em decorrência de assistência e promoção à saúde. Estes foram obtidos com dados reais das licitações realizadas no ano de 2008.

A análise econômica foi baseada em técnicas de modelagem, representando simulações de desfechos da prática clínica e de resultados em saúde em uma variedade de cenários fictícios. Para isso foi utilizado o modelo estático de Markov (modelo de estados transicionais) em horizonte temporal de dez anos, divididos em ciclos de seis meses, permitindo avaliar as possíveis e relevantes fases da artrite reumatoide ao longo do tempo. Esse modelo é útil em tomadas de decisão, pois considera o risco contínuo ao longo do tempo. Além disso, o tempo dos eventos é importante e os eventos podem ocorrer

mais de uma vez. Análises de sensibilidade foram realizadas sobre os dados de eficácia e de custos dos tratamentos para se verificar a robustez dos resultados.

Por último, foi realizada a análise do impacto orçamentário conforme metodologia padronizada nas diretrizes canadenses, baseado na demanda dos tratamentos para artrite reumatoide subsidiados pelo SUS no Estado do Paraná.

#### 4.2. POPULAÇÃO ENVOLVIDA

Os dados de qualidade de vida, eficácia, mortalidade, reações adversas, entre outros, foram todos obtidos de forma retrospectiva, através de revisão na literatura. A avaliação custo-utilidade das anticitocinas adalimumabe, etanercepte e infliximabe no tratamento da artrite reumatoide não envolveu pacientes de forma direta. As evidências sobre a eficácia e segurança da aplicação das anticitocinas foram obtidas através de revisão sistemática, associada a metanálises, em seis bases de referência: COCHRANE, MEDLINE, EMBASE, LILACS, SCIELO e *International Pharmaceutical Abstracts* (WIENS; VENSON; CORRER; GROCHOCKI; *et al.*, 2009; WIENS; VENSON; CORRER; *et al.*, 2009c; 2009a; WIENS; VENSON; CORRER; PONTAROLO; *et al.*, 2009).

A avaliação farmacoeconômica em questão envolveu medicamentos biológicos para tratar pacientes com artrite reumatoide não controlada por DMARD. A população-alvo foi selecionada de acordo com os critérios de inclusão dos estudos. Foram selecionados estudos clínicos controlados randomizados realizados com pacientes maiores de 18 anos, com diagnóstico de artrite reumatoide segundo os critérios do ACR (FELSON *et al.*, 1995). Os pacientes que utilizam uma das anticitocinas normalmente são maiores de 50 anos e na maioria dos casos são do sexo feminino (EMERY *et al.*, 2008). Dessa forma, esse grupo de pacientes é o envolvido no estudo.

### 4.3. TECNOLOGIA SOB ESTUDO

Foram avaliados tratamentos com uma das anticitocinas (ADA, ETA ou IFX) comparados ao grupo controle, nas seguintes dosagens:

- Adalimumabe 20mg por via subcutânea uma vez por semana ou 40mg uma vez a cada 15 dias, de forma isolada ou combinada a uma DMARD versus placebo isolado ou associado à DMARD;

- Etanercepte 25mg por via subcutânea duas vezes por semana ou 50mg uma vez por semana, de forma isolada ou combinada a uma DMARD versus placebo isolado ou associado à DMARD;

- Infliximabe 3mg/kg por via endovenosa nas semanas 0, 2, 6 e depois a cada oito semanas, de forma isolada ou combinada a uma DMARD versus placebo isolado ou associado à DMARD.

O PCDT preconiza as seguintes dosagens, utilizadas no programa na SESA-PR:

- Infliximabe:

A dose usual é de 3mg/kg administrado por via intravenosa (em infusão lenta – mínimo de duas horas) a cada oito semanas. No início do tratamento é recomendado um esquema de dose de ataque sendo utilizadas três doses: basal, em duas e seis semanas. Pacientes que necessitarem de doses mais elevadas e/ou esquemas de intervalos menores deverão ser avaliados no Centro de Referência.

- Etanercepte:

A dose recomendada é de 25 mg administrado 2 vezes por semana (com 72-96 horas de intervalo) por via subcutânea. Doses mais altas resultam em taxas mais elevadas de efeitos adversos sem melhorar benefício clínico e não é recomendado. Metotrexato, corticoides e anti-inflamatórios podem ser continuados durante tratamento com etanercepte. Alternância dos locais de injeção entre coxa, abdome e braço superior é recomendada. Injeções subsequentes devem ser separadas por pelo menos 2,5 centímetros dos locais anteriores.

- Adalimumabe:

A dose recomendada é de 40mg administrado por via subcutânea a cada duas semanas. Em pacientes que tenham contra-indicação absoluta a uso

concomitante de metotrexato, o intervalo de dose pode ser reavaliado no Centro de Referência.

#### 4.4. COMPARADOR DE REFERÊNCIA

Para cada uma das anticitocinas, a relação de custo-utilidade incremental foi calculada comparando os valores ao IFX, por se tratar da anticitocina de menor custo. A DMARD de referência (MTX) entrou no modelo de Markov com o intuito de dar uma sequência aos possíveis cenários do desenvolvimento clínico do paciente. Assim, o MTX não foi incluído nos cálculos de custo-utilidade ou ICUR.

#### 4.5. PERSPECTIVA ADOTADA

Para avaliação dos custos de cada tratamento foi utilizada a perspectiva do SUS, que engloba apenas os custos diretos assumidos pelo sistema de saúde em decorrência de assistência e promoção à saúde. Considerou-se a SESA como órgão gestor do SUS como comprador de serviços (CEMEPAR/SESA-PR) e órgão prestador de serviços (Farmácias Especiais das Regionais de Saúde/ SESA-PR). Estes custos foram obtidos a partir de dados do Centro de Medicamentos do Paraná (CEMEPAR) e do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP), com dados reais dos tratamentos fornecidos no ano de 2008. O custo de cada tratamento foi calculado baseado nas dosagens usuais recomendadas no Brasil e incluído nos estudos de metanálise (SAÚDE, 2006): adalimumabe 20mg por via subcutânea uma vez por semana ou 40mg uma vez a cada 15 dias; etanercepte 25mg por via subcutânea duas vezes por semana ou 50mg uma vez por semana; infliximabe 3mg /kg por via endovenosa nas semanas 0, 2, 6 e depois a cada oito semanas. A dose de IFX foi calculada baseada em paciente de 70kg. No Paraná, os pacientes em tratamento com ADA ou ETA buscam esses medicamentos nas Unidades de Saúde e aplicam em domicílio. Como um dos medicamentos (IFX) é administrado via endovenosa em ambulatório, os valores dos insumos utilizados e da hora de

trabalho do profissional para aplicar esse medicamento foram buscados nas tabelas do DATASUS.

#### 4.6. INTERVALO TEMPORAL

Foi elaborado um modelo de estados de transição Markov, com horizonte temporal de dez anos e ciclos de seis meses, permitindo avaliar as possíveis e relevantes fases da artrite reumatoide ao longo do tempo, considerando o caráter crônico da artrite reumatoide.

O impacto orçamentário foi calculado para um ano com projeção de mais três anos, conforme orientação da diretriz canadense para realização de avaliações de impacto orçamentário (Marshall et al., 2008).

#### 4.7. DADOS MÉDICOS UTILIZADOS PARA AVALIAR IMPACTOS EM SAÚDE

Para avaliar a eficácia e segurança das anticitocinas, foram utilizados dados de artigos de revisão sistemática e metanálise (WIENS; VENSON; CORRER; GROCHOCKI; *et al.*, 2009; WIENS; VENSON; CORRER; *et al.*, 2009c; WIENS; VENSON; CORRER; PONTAROLO; *et al.*, 2009), considerando que os critérios de inclusão desses artigos refletem a população alvo do atual trabalho.

Desses artigos de revisão sistemática, foram coletados dados de eficácia baseados nos desfechos do ACR (FELSON *et al.*, 1995). O ACR50 corresponde à melhora do paciente em pelo menos 50% dos critérios avaliados num determinado período de tempo e foi utilizado como parâmetro para a construção do modelo econômico.

Ainda sobre a eficácia do tratamento, dados da alteração da função física dos pacientes, medida pelo HAQ foram utilizados para se chegar aos escores de utilidade (*utility*) e conseqüentemente de QALY ganhos durante o tratamento. O HAQ é um índice que varia de 0 (melhor estado de saúde) a 3 (pior estado de saúde) (HAWTHORNE; HIXON, 1994; HURST *et al.*, 1997; KOBELT *et al.*, 1999) e foi utilizado para o cálculo de utilidade dos pacientes em cada estado de saúde no modelo de Markov e incorporado à análise econômica. O escore de utilidade é um valor numérico que uma pessoa atribui

ao seu estado de saúde, avaliando-o. Esse valor varia de 0 (estado de morte) a 1 (estado de máxima qualidade de vida) e é diretamente proporcional à qualidade de vida do indivíduo. A conversão dos resultados de HAQ em escores de utilidade e posteriormente em QALY foi realizada conforme equação matemática encontrada na literatura:  $utility = 0,86 - (0,2 \times HAQ)$  e que possui similaridade de cálculo com outras fórmulas encontradas em outros artigos científicos de avaliação de tecnologias em saúde (BRENNAN *et al.*, 2004; BANSBACK; BRENNAN; GHATNEKAR, 2005). Considerando essas variáveis, calculou-se o *utility* do paciente antes e após a intervenção e, a partir desse dado os QALY ganhos pelo paciente, sendo que os dados foram apresentados em custo/QALY.

Os desfechos de segurança das anticitocinas coletados dos dados de metanálises incluíram morte e interrupção de tratamento devido a eventos adversos decorrentes do uso das anticitocinas ou ao MTX. Considerou-se como evento adverso sério todo aquele que levou à interrupção do tratamento. O número de pacientes que apresentaram eventos adversos leves ou moderados foi obtido subtraindo-se o número de pacientes que apresentaram eventos adversos do número de pacientes que interromperam o tratamento devido a algum evento adverso.

#### 4.8 CUSTOS

Para avaliação dos custos de cada tratamento foi utilizada a perspectiva do SUS, que engloba apenas os custos diretos, assumidos pelo sistema de saúde em decorrência de assistência e promoção à saúde. Estes custos foram obtidos a partir de dados do CEMEPAR (Centro de Medicamentos do Paraná) e do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP), com dados reais dos tratamentos fornecidos no ano de 2008. Foi calculado o custo de cada tratamento, baseado nas dosagens usuais recomendadas no Brasil e incluídas nos estudos de metanálise, já citadas anteriormente neste trabalho (SAÚDE, 2006). A dose de IFX foi calculada baseada em paciente de 70kg.

A aplicação de medicamentos de administração subcutânea (ADA e ETA) é feita em domicílio pelo próprio paciente, familiar ou cuidador, já a aplicação do IFX, de administração endovenosa, é feita em ambulatório hospitalar. Para avaliação dos custos deste procedimento para o SUS, foram utilizados os valores da tabela do Sistema de Informação Ambulatorial do SUS - SIA/SUS, tanto para os insumos como para a hora de trabalho do profissional necessário à administração do medicamento, no caso do IFX.

Os custos foram todos obtidos de forma retrospectiva. Uma revisão bibliográfica abrangente, além de consulta a especialistas da área de reumatologia e farmácia hospitalar, foi fundamental na decisão de quais custos seriam incluídos. Os custos levantados e sua fonte foram os seguintes:

- Custo das anticitocinas: obtidos através de levantamento *in loco* no CEMEPAR. Os valores pagos nas licitações de 2008 foram obtidos e as médias ponderadas foram calculadas, considerando a quantidade adquirida. Com isso o valor unitário obtido do ADA, do ETA e do IFX foi de R\$ 1.658,00, R\$ 534,00 e R\$ 1.624,00, respectivamente. O número de administrações de ADA e ETA, a cada ano, é de 27 e 104, respectivamente. Pacientes que usam o IFX necessitam de oito doses no primeiro ano e sete doses nos anos subsequentes, porém em nosso modelo, adotamos como oito doses anuais de IFX, ou seja, quatro doses semestrais. Padronizou-se que os pacientes teriam 70 kg, portanto, a cada dose de IFX, o paciente teria que utilizar três ampolas (foi considerado que o que sobrava de medicamento no *vial* era desprezado, o que de fato ocorre na administração de IFX no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná). O uso de sete doses anuais e de duas ampolas foi considerado na realização de uma análise de sensibilidade, discutida posteriormente nesse trabalho. Dessa forma, o gasto semestral com anticitocinas é de R\$ 22.550,00, R\$ 27.931,00 e R\$ 19.913,00, para o ADA, para o ETA e para o IFX, respectivamente.

- Custo do MTX: obtido diretamente do sítio eletrônico do Banco de Preços em Saúde, do Ministério da Saúde (SAÚDE, 2009b). O custo unitário de comprimidos de 2,5 mg é de R\$ 0,20, sendo este também o preço praticado pelo CEMEPAR no ano de 2008. Foi adotada a hipótese de o paciente utilizar 25mg semanais de MTX, portanto, o custo semanal com MTX é de R\$ 2,00, ou seja, R\$ 52,00 semestrais.

- Custo da monitoração: por consulta a reumatologistas e por pesquisa bibliográfica considerou-se necessários os seguintes exames no primeiro mês e depois a cada três meses:

→ Hemograma completo: custo unitário de R\$ 4,11.

→ Alanina amino transferase e aspartato amino transferas: R\$ 2,01 cada.

→ Velocidade de hemossedimentação: custo unitário de R\$ 2,73.

→ Dosagem de proteína C-reativa: R\$ 9,25 cada.

Outros exames são necessários uma vez por ano. São eles:

→ Dosagem de fator antinuclear: R\$ 17,16 cada.

→ Lipidograma (dosagem de colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol e triglicerídeos): R\$ 12,38 cada.

→ Glicemia: R\$ 1,85 cada.

→ Exame parcial de urina: R\$ 3,70 cada.

→ Dosagem de creatinina: custo unitário de R\$ 1,85.

Contabilizando o número de exames e seus custos, chega-se a um custo semestral de monitoração de R\$ 54,67.

- Custo das consultas médicas: considerou-se, por consulta a médicos reumatologistas, que a frequência de consultas médicas realizadas por pacientes que utilizam anticitocinas é trimestral, com exceção de quem usa IFX, que faz consulta médica bimestralmente. Adotou-se que usuários de MTX consultam médicos cinco vezes ao ano. Como valor de consulta para atenção especializada, considerou-se R\$ 10,00 cada, com base no SIGTAP. Assim, os custos semestrais de consultas médicas são de R\$ 20,00 para usuários do ADA e do ETA, R\$ 30,00 para usuários do IFX e R\$ 25,00 para usuários do MTX.

- Custo da administração dos medicamentos: somente a terapia com IFX teve esse custo incluso, já que é a única droga de administração endovenosa. Considerou-se o custo da internação para a administração do medicamento e a administração per se, por um profissional especializado, sendo de R\$ 16,00. Esses valores foram obtidos do Banco de Preços em Saúde do MS.

- Custo devido à segurança da medicação: para o levantamento desse custo, considerou-se somente a tuberculose como advento adverso causada pelos medicamentos. Isso porque é um dos eventos adversos de maior

prevalência – estudos de coorte indicam uma maior incidência dessa patologia em pacientes que fazem uso das anticitocinas, sendo que essa incidência parece ser mais associada ao uso do IFX (GOMEZ-REINO *et al.*, 2003). Além disso, os custos do tratamento, do diagnóstico e da monitoração de pacientes com tuberculose são relativamente mais altos que o tratamento de outros eventos adversos também frequentes, como cefaleias e vômitos. Por pesquisa bibliográfica, a prevalência de tuberculose em pacientes usando anticitocinas ou metotrexato foi determinada, resultando em valores de prevalência de 9%, 5% e 15% para usuários do ADA, do ETA e do IFX, respectivamente (WALLIS, 2008). Com relação à população em geral, os usuários de MTX e de outras DMARD não apresentam um aumento na frequência de infecções sérias, incluindo a tuberculose (LACAILLE *et al.*, 2008), portanto o custo devido à segurança, nesse caso, foi considerado nulo. Os custos considerados no tratamento da tuberculose foram o da baciloscopia direta para bacilo álcool-ácido resistentes e do tratamento, ambos os valores retirados do DATASUS. Com posse desses valores, multiplicou-se o custo do exame baciloscópico por sete, já que esse é o número de vezes que o paciente faz o exame que se adotou como padrão durante o tratamento e, somando os custos desses exames com os do tratamento e multiplicando a soma pela frequência da tuberculose, obteve-se os valores aproximados de R\$ 10,00 para o ADA, R\$ 6,00 para o ETA e R\$ 17,00 para o IFX.

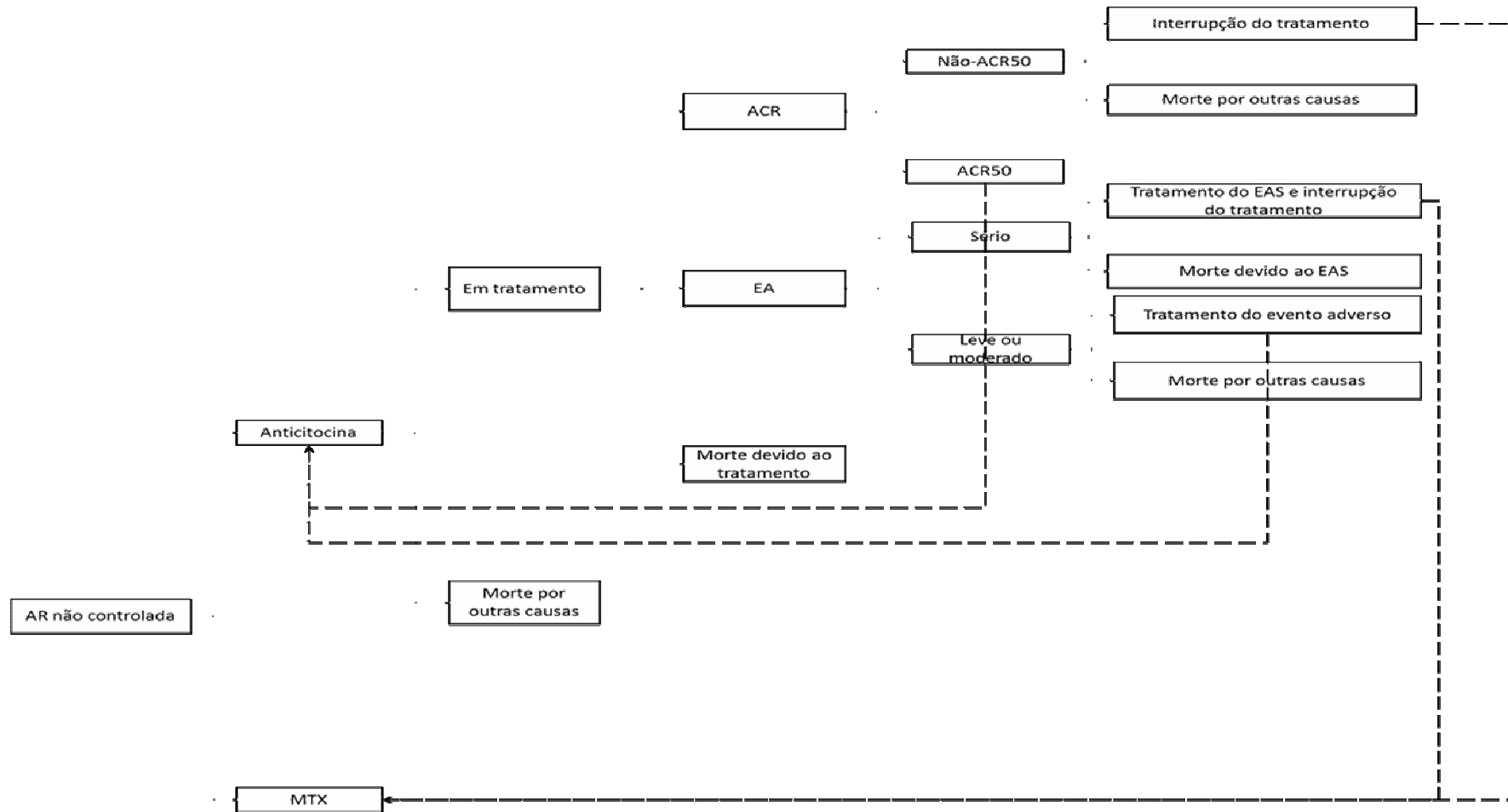
Custos diretos não-médicos e indiretos não foram considerados nesse estudo, pois a perspectiva adotada foi a do SUS. Outros custos diretos médicos também foram desconsiderados, por não serem de vulto significativo, comparativamente aos demais custos, ou por serem iguais para todas as alternativas terapêuticas (custos fixos).

## 4.9 MODELAGEM FARMACOECONÔMICA

### 4.9.1 Modelo de Markov e probabilidades

O modelo de Markov desenvolvido para a doença foi baseado em modelos já existentes e publicados (BRENNAN *et al.*, 2004; BANSBACK;

BRENNAN; GHATNEKAR, 2005). A versão completa do modelo construído se encontra esquematizado na Figura 15.



**Figura 15.** Representação esquemática do modelo de Markov utilizado no estudo. Legenda: AR = artrite reumatoide; MTX = metotrexato; EA = eventos adversos; EAS = eventos adversos sérios; ACR = o ACR50 é uma unidade de medida clínica utilizada para se medir a eficácia de medicamentos no tratamento da AR. O paciente inicia no estado de AR não controlada, natural de quem vai fazer uso de uma das três drogas em estudo, muitas vezes última alternativa terapêutica empregada pelo clínico. O paciente inicia o tratamento com uma anticitocina e pode vir a óbito por causas diversas ao tratamento (dado representado por estatísticas brasileiras do instituto brasileiro de geografia e estatística). Caso o paciente não morra, ele passa a fazer o tratamento normalmente, podendo vir a óbito devido ao tratamento, em decorrência de alguma complicação, apresentar algum EA ou não sofrer nenhuma dessas duas conseqüências. O EA, sendo leve ou moderado, é tratado e o paciente continua o tratamento normalmente, reiniciando o ciclo; a morte em decorrência de causas adversas ao tratamento ainda pode ocorrer, sendo computada em todas as fases do ciclo. Caso o EA seja sério, o paciente pode morrer devido a ele ou tratá-lo, interrompendo o tratamento e passando a fazer uso de MTX, o tratamento padrão, já que não se adaptou à anticitocina. No modelo descrito, adotou-se a ideia de que o paciente que não obteve êxito no tratamento com uma das anticitocinas, não fará uso de outra, tratando-se com a terapia padrão (MTX). Caso nada disso ocorra, ou seja, o paciente não sofra de nenhum evento adverso nem morra por conseqüência do tratamento, ele vai experimentar ou não o sucesso terapêutico, atingindo ou não o ACR50. Se o paciente atingir o ACR50, continua no ciclo, sendo tratado com a anticitocina, podendo, a qualquer momento, dentro dos 10 anos estimados, se enquadrar em qualquer outro estado situacional. Caso o paciente não atinja o ACR50, apesar de não sofrer de EA ou óbito, ele interromperá o tratamento com a anticitocina após o primeiro ciclo (6 meses), passando a fazer uso do MTX. Adaptado de: (BRENNAN *et al.*, 2004; BANSBACK; BRENNAN; GHATNEKAR, 2005)

Para a construção do modelo foi necessária a criação de cenários supondo estados de saúde e situações decorrentes do uso dos medicamentos e da evolução clínica da patologia. Foi adotado o cenário considerando que as sequências de eventos passíveis de ocorrer são iguais para todas as intervenções, sendo variada somente a probabilidade de cada um, além dos custos e das efetividades dos tratamentos.

Assumiu-se que todos os pacientes que iniciam o tratamento com anticitocinas encontram-se com artrite reumatoide grave e que a terapia com outras drogas, como o MTX, já falharam. Portanto o modelo se inicia com o paciente já num estado avançado da patologia, já que normalmente usuários de anticitocinas apresentam artrite reumatoide grave e não controlada por outras drogas. O nó de decisão representa as opções de tratamento do paciente, dentre as anticitocinas disponibilizadas a ele no SUS (ADA, ETA e IFX), além do tratamento considerado padrão ou mais frequentemente adotado para esse tipo de paciente, o MTX, com o intuito somente de dar seguimento aos possíveis cenários. O MTX foi incluído no modelo por ser amplamente utilizado para o tratamento da artrite reumatoide. Além disso, o Consenso Brasileiro para Diagnóstico e Tratamento da artrite reumatoide (BERTOLO *et al.*, 2007) recomenda que o paciente deva iniciar o uso de anticitocinas após falha de pelo menos dois esquemas de tratamento com DMARD, passando sempre pelo MTX (exceto em casos de sensibilidade ao MTX).

Considerou-se que eventos adversos sérios levaram à interrupção do tratamento, necessariamente. Além disso, a opção de troca de terapia medicamentosa não foi considerada no modelo.

O estado “MORTE POR OUTRAS CAUSAS” foi incluído em cada possibilidade de via que um paciente potencialmente poderia seguir. Esses dados foram obtidos do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (IBGE, 2007). Com base nos dados de mortalidade da população em geral obtidos desse sítio eletrônico, uma tabela, intitulada t\_MortOutrasCausas, foi construída no software TreeAge Pro®. Para a estruturação dessa tabela, considerou-se que todos os pacientes que iniciaram o tratamento com anticitocinas, tinham a idade de 51 anos (já que a prevalência é maior em indivíduos entre 40 e 60 anos, supomos que o diagnóstico de artrite reumatoide foi feito aos 50 anos de idade, iniciando o tratamento com anticitocinas no

próximo ano), portanto tinham uma probabilidade de 0,7064% de vir a óbito; também se considerou que essa probabilidade de morte varia entre os ciclos (conforme os dados tabelados pelo IBGE), já que a cada dois ciclos o paciente possui uma idade diferente.

A probabilidade de ocorrência de eventos adversos foi retirada dos artigos da revisão sistemática. Esses eventos adversos foram subdivididos em sérios e em leves ou moderados. Considerou-se como evento adverso sério todo aquele que levou à interrupção do tratamento. Pela subtração do número de pacientes que apresentaram eventos adversos do número de pacientes que interromperam o tratamento devido a algum evento adverso, obteve-se o número de pacientes que apresentaram eventos adversos leves ou moderados.

Conforme observado em outros modelos, considerou-se que pacientes com eventos adversos leves ou moderados apresentaram os mesmos desfechos clínicos e suas intervenções apresentaram os mesmos custos que os pacientes que não experimentaram evento adverso algum.

A probabilidade de o paciente atingir o ACR50 e a probabilidade do paciente vir a falecer em decorrência do tratamento também foram calculadas pela divisão do número de eventos pelo número total de pacientes e as variáveis  $p_{ACR50}$  e  $p_{Morte}$  foram criadas.

Além da morte - tanto em decorrência do tratamento quanto por outros motivos - e da interrupção devido a eventos adversos sérios, outro fator que foi considerado como determinante de interrupção do tratamento foi a falta de eficácia da farmacoterapia. Adotou-se como falta de eficácia aqueles tratamentos que não levaram o paciente a atingir o ACR50 em seis meses de tratamento. Nesse caso, a probabilidade foi obtida descontando-se a probabilidade do paciente que não atingiu o ACR50 de vir a óbito.

#### 4.9.2. Medida de desfechos

A efetividade dos tratamentos, medida em QALY, foi obtida a partir dos estudos incluídos nas metanálises utilizadas (WIENS; VENSON; CORRER; GROCHOCKI; *et al.*, 2009; WIENS; VENSON; CORRER; *et al.*, 2009c; 2009a; WIENS; VENSON; CORRER; PONTAROLO; *et al.*, 2009). Para estimar a

efetividade, os estudos que apresentaram dados de alteração do HAQ após 6 meses de tratamento foram selecionados.

De posse desses dados, puderam ser calculadas as médias ponderadas do HAQ inicial e do HAQ final. O peso de cada estudo na média ponderada foi baseado no número de pacientes considerado. Os resultados obtidos foram utilizados para cálculo de *utilities* inicial e final através da fórmula:  $utility = 0,86 - (0,2 \times HAQ)$  (BRENNAN *et al.*, 2004). Obtendo-se esses dados, a variação do *utility*, multiplicada pelo tempo (seis meses, ou seja, um ciclo de Markov), obteve-se os QALY adquiridos pelo paciente com a terapia.

#### 4.10. USO DE DESCONTO E TAXA UTILIZADA

Baseando-se nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, do Ministério da Saúde (SAÚDE, 2009c), a taxa de desconto utilizada no estudo foi de 5%, tanto para os valores de custo quanto para os valores de efetividade.

#### 4.11. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE

Realizando a análise de sensibilidade, pode-se determinar a robustez do método de modelagem adotado e dos resultados dele obtidos. Ela é realizada pela variação deliberada do valor de algumas variáveis-chaves utilizadas (BRENNAN *et al.*, 2004). Essa variação não pode ser defectível e deve ser aplicável, plausível, com a prática existente, não devendo ser aleatória e sem fundamentos. Assim pode-se levar a uma diminuição do grau de incerteza nas estimativas dos custos e da relação destes com o efeito na intervenção. A análise de sensibilidade foi feita de forma univariada, variando-se o custo do ADA para menos até que ele obtivesse uma relação custo-utilidade menor que a apresentada pelo ETA. Também se variou o custo do ETA para mais, com o objetivo de se constatar o mesmo. O mesmo foi feito para os valores de QALY ganhos com o uso de cada droga, porém variaram-se os valores do ADA para mais e os do ETA para menos. Os valores de custos e efetividades do IFX também foram testados.

Outra simulação que foi realizada foi na alteração no peso corporal dos pacientes de 70kg para 60kg. Dessa forma, o número de ampolas de IFX necessário a cada dosagem para os pacientes cai de três para duas unidades, levando a uma diminuição dos custos semestrais (seis meses de tratamento) de R\$ 19.699,00 para R\$ 13.556,00.

Também foi avaliado o impacto da substituição do parâmetro ACR50, do modelo, para o ACR70WR (ACR70 *weighted response*) (CHOI; SEEGER; KUNTZ, 2000), que é uma média ponderada dos valores de ACR20, ACR50 e ACR70. O cálculo é feito com a seguinte fórmula:

$$ACR70WR = ACR70 + \left[ (ACR50 - ACR70) \times \frac{50}{70} \right] + \left[ (ACR20 - ACR50) \times \frac{20}{70} \right],$$

sendo que as variáveis ACR70, ACR50 e ACR20 representam a proporção de pacientes que atingiram esses desfechos nos ensaios clínicos incluídos nos estudos de metanálise.

Aplicando-se a fórmula, chegamos às seguintes probabilidades de ACR70WR:

**Tabela 1.** ACR70WR calculado para as diferentes drogas e os diferentes desfechos

Droga	ACR20	ACR50	ACR70	ACR70WR
MTX	356/1200	60/672	56/1288	0,1354
ADA	685/1257	412/1257	203/1257	0,3423
ETA	296/533	139/533	40/533	0,2919
IFX	399/671	252/757	126/757	0,3601

ACR20, ACR50 e ACR70 = unidades de medida clínica usadas para avaliar o estado da doença (artrite reumatoide); MTX = metotrexato; ADA = adalimumabe; ETA = etanercepte; IFX = infliximabe

Os valores de ACR50 no modelo de Markov foram substituídos pelos valores de ACR70WR calculados, verificando se levaram a alterações significativas no resultado final.

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1. CUSTOS

É importante notar qual o impacto do custo do medicamento *per se* sobre o custo total gasto com a terapia, a cada seis meses (Tabela 2).

**Tabela 2.** Impacto do custo do medicamento sobre o tratamento a cada seis meses

<i>Intervenção</i>	<i>Custo total do tratamento (R\$)</i>	<i>Custo do medicamento (R\$)</i>	<i>Impacto (%)</i>
MTX	138	54	39,13
ADA	22550	22467	99,63
ETA	27831	27849	99,71
IFX	19698	19593	99,47

MTX = metotrexato; ADA = adalimumabe; ETA = etanercepte; IFX = infliximabe

Conhecendo esses valores, pode-se perceber o motivo pelo qual as anticitocinas são disponibilizadas como medicamentos excepcionais, apesar da baixa prevalência de uso. Elas impactam de maneira significativa no custo do tratamento da artrite reumatoide, quando adotadas. As drogas biológicas são responsáveis, no modelo apresentado, por mais de 99% do custo total do tratamento.

Este é um dos motivos pelos quais os custos a serem escolhidos no momento de desenvolver o modelo farmacoeconômico são, em grande parte, desconsiderados, já que não possuem impacto significativo frente ao montante referente à medicação.

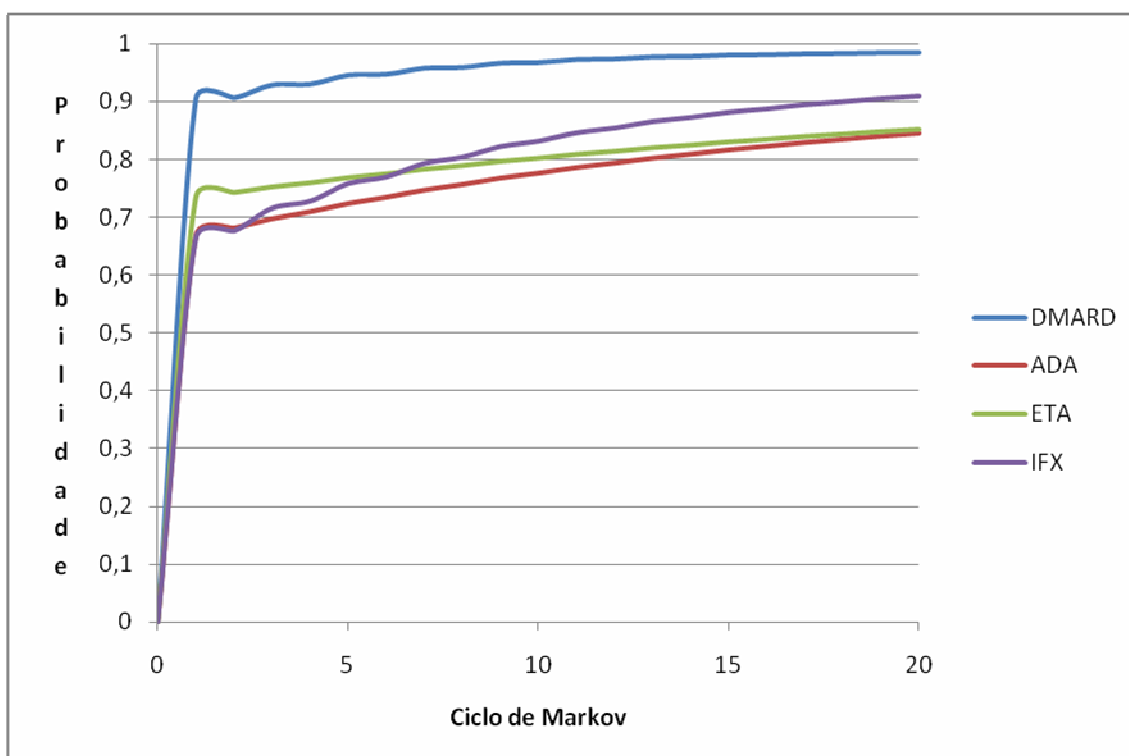
### 5.2. PROBABILIDADES

Dados probabilísticos foram, em partes, obtidos dos estudos incluídos na revisão sistemática. Desfechos de eficácia, segurança e tolerabilidade também foram obtidos das revisões sistemáticas. A escolha do método considerou a inviabilidade da realização de um estudo clínico, devido à indisponibilidade de recursos e ao tempo necessário para obtenção de desfechos significativos. Dessa forma pôde se obter os efeitos do uso de

anticitocinas em um número maior de pacientes, num alto nível de evidência (nível 1A, de acordo com a classificação do *Oxford Centre for Evidence Based Medicine*).

De acordo com o modelo adotado, cada paciente que inicia um tratamento, tem possibilidade de interrompê-lo, seja devido a sua morte, à ocorrência de eventos adversos sérios ou à falta de eficácia. Após 20 ciclos (10 anos) de tratamento, a distribuição probabilística de cada paciente interromper o uso para cada medicamento se encontra representada na Figura 16. Nesse gráfico, o eixo das ordenadas apresenta a probabilidade do paciente interromper o tratamento e varia de 0 a 1. O eixo das abscissas representa os ciclos de Markov, cada unidade representa seis meses, conforme adotado no modelo farmacoeconômico.

**Figura 16.** Distribuição probabilística.



DMARD = droga modificadora do curso da doença; ADA = adalimumabe; ETA = etanercepte; IFX = infliximabe

O gráfico demonstra a alta taxa de abandono da farmacoterapia após o início do tratamento. Isso devido ocorrência de falta de efetividade e de eventos adversos. É importante frisar que os pacientes que estão usando anticitocinas

são aqueles com a patologia em estágio avançado e de difícil controle, portanto é normal haver uma resposta relativamente baixa à terapia.

No último ciclo, ou seja, no décimo ano de tratamento, a taxa de abandono do tratamento chega a 98%, 84%, 85% e 91% para o MTX, ADA, ETA e IFX, respectivamente. Assim, de uma coorte de cem pacientes, apenas dois pacientes prosseguiriam se tratando com o MTX. Considerando-se as taxas de abandono da terapia, esse valor seria de dezesseis para o ADA, quinze para o ETA e nove para o IFX.

Embora a diferença entre as intervenções não seja grande, percebe-se que os pacientes que usam MTX ou IFX são os que mais interrompem o tratamento. Essa maior prevalência de abandono durante o uso no caso do MTX pode ser devido à falta de eficácia e do IFX a baixa tolerabilidade pelos pacientes.

### 5.3 ANÁLISES DE CUSTO-UTILIDADE

As análises de custo-utilidade foram realizadas utilizando-se do *software TreeAge Pro Suite 2009®*.

Foram calculados o custo e a efetividade de cada intervenção com cada um dos medicamentos (MTX, ADA, ETA e IFX). A relação custo-utilidade foi calculada diretamente pelo *software* para 10 anos de tratamento, e a relação custo-utilidade incremental (ICUR), unidade utilizada para se comparar alternativas terapêuticas que se apresentam mais caras e mais efetivas que as demais, calculada pela diferença entre os custos das alternativas, dividida pela diferença entre seus desfechos; este resultado é quanto custa para se atingir uma unidade adicional de benefício. Quanto menor a diferença no benefício e maior a diferença nos custos, maior o custo incremental, logo menos interessante é a alternativa terapêutica (menos eficiente) (BONK, 2000; WALLEY; HAYCOX; BOLAND, 2004; ELLIOTT; PAYNE, 2005).

Cada ciclo de Markov representa eventos ocorridos num período de seis meses, já que foi o período em que a maior parte dos estudos clínicos encontrados na revisão sistemática apresentou resultados, fornecendo dados mais consistentes. Considerando o horizonte temporal de dez anos, os

resultados finais de custo-utilidade e probabilidades foram calculados para vinte ciclos.

Os resultados de custos, *utilities*, custo-utilidades e ICUR, considerando um cenário criado e com taxa de desconto de 5% ao ano estão apresentados na Tabela 3 e na Figura 17.

**Tabela 3.** Custos, efetividades e custo-utilidade dos medicamentos avaliados.

Estratégia	Custo Anual (R\$)	Custo incremental (R\$)	Efetividade (QALY)	Efetividade incremental (QALY)	Relação custo-utilidade (R\$/QALY)	ICUR (R\$/QALY)
MTX	139,00	N.A.	0,026	N.A.	N.A.	N.A.
IFX	53.265,00	0	0,081	0	657.593,00	0
ADA	71.117,00	17.852,00	0,139	0,058	511.633,00	307.793,00
ETA	79.185,00	25.920,00	0,181	0,100	437.486,00	259.200,00

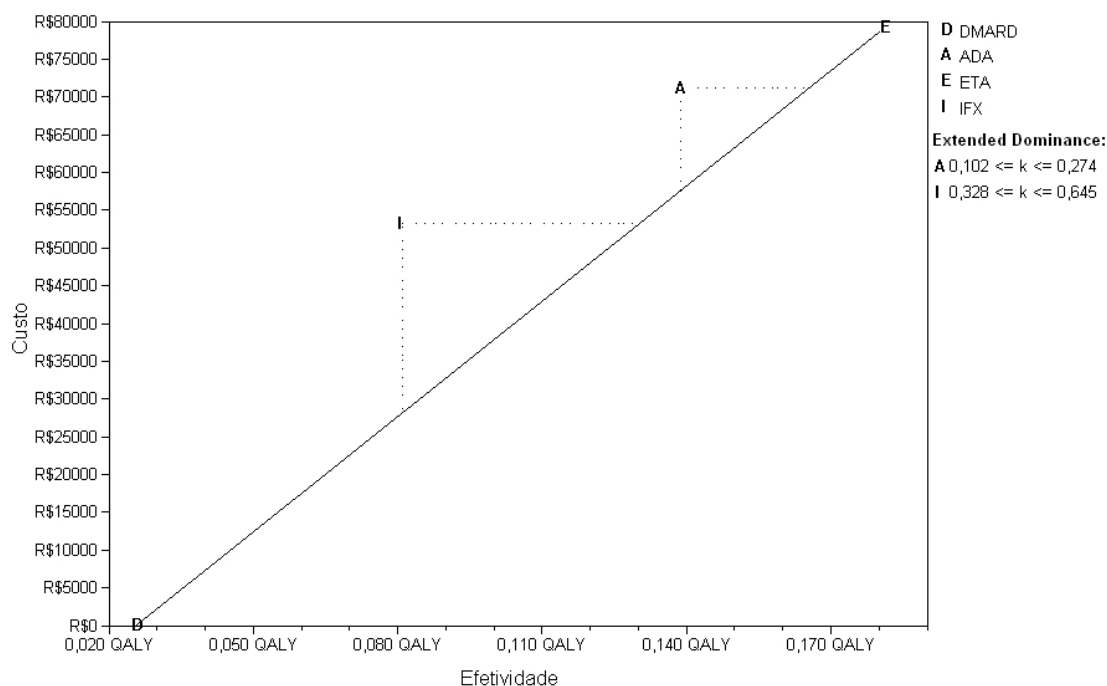
MTX = metotrexato; IFX = infliximabe; ADA – adalimumabe; ETA = etanercepte; N.A. = não aplicável.

Considerando um horizonte temporal de 10 anos, a intervenção de menor custo, com exceção da terapia com o MTX foi o IFX (R\$ 53.265,00/ano) e a de maior custo foi o ETA (R\$ 79.185,00/ano). Com relação ao desfecho clínico, o ETA apresentou a maior efetividade (0,181QALY), seguido do ADA (0,139QALY) e do IFX (0,055QALY).

A alternativa com menor relação custo-utilidade foi o ETA, que apresentou um custo incremental de R\$ 25.920,00 sobre a intervenção-base - intervenção com IFX - e cerca de 1,45 vez maior que o custo incremental apresentado pelo ADA. Apesar do alto custo, a efetividade incremental do ETA foi de 0,100 QALY ganhos em 10 anos, levando a uma ICUR de R\$ 259.200/QALY. O ADA apresentou menor custo e também uma efetividade incremental menor, comparando-se ao ETA.

A relação custo-utilidade do ETA foi de 1,5 vez menor que a opção de intervenção utilizando somente o IFX. O uso do ETA leva a um ganho de QALY aproximadamente 2,23 vezes maior que o ganho proporcionado pelo IFX. Quando analisamos somente o custo da adoção do ETA, este traz um impacto orçamentário maior que a adoção do IFX, uma vez que seu custo é mais elevado, porém apresenta uma eficácia maior.

A Figura 17 traz a relação custo efetividade das três drogas biológicas no modelo de Markov utilizado no estudo.



**Figura 17.** Relação custo-utilidade das drogas DMARD (representada pelo metotrexato), ADA, ETA e IFX num período de 10 anos para tratar artrite reumatoide grave não controlada por DMARD.

De posse dos valores tabelados e da Figura 17 percebe-se que nenhuma das alternativas é absolutamente dominada por outras. O que aconteceu com o ADA e com o IFX é chamado dominância estendida. Essas alternativas não são tão eficientes quanto o ETA em relação ao MTX, ou seja, possuem um ICUR maior (cada unidade de QALY custa mais, levando a uma reta mais inclinada).

Calculando-se o ICUR entre as intervenções que possuem relação custo-utilidade mais próximas, ou seja, o ADA e o ETA, percebe-se que, ao se utilizar o ETA, cada unidade de QALY custa R\$ 192.095,00 a mais para o SUS (Tabela 4). Então, apesar do ETA ser mais efetivo, deve-se procurar saber se o SUS está disposto e se possui recursos para pagar um montante de R\$ 8.068,00 a mais para obter uma vantagem de 0,042QALY sobre o ADA por paciente a cada doze meses.

**Tabela 4.** Custo-utilidade e ICUR entre ADA e ETA

Estratégia	Custo Anual (R\$)	Custo incremental (R\$)	Efetividade (QALY)	Efetividade incremental (QALY)	Relação custo-utilidade (R\$/QALY)	ICUR (R\$/QALY)
ADA	71.117,00	N.A.	0,139	N.A.	511.633,00	N.A.
ETA	79.185,00	8.068,00	0,181	0,042	437.486,00	192.095,00

ADA = adalimumabe; ETA = etanercepte; N.A.= não aplicável.

Esses resultados mostram uma melhor relação custo-utilidade para o ETA, além de sua maior eficiência (menor ICUR). Avaliando-se somente a relação custo-utilidade, o ETA pode ser considerado a melhor alternativa dentre as três drogas estudadas.

Vários estudos de avaliação econômica já foram realizados para os fármacos ADA, ETA e IFX (CHOI; SEEGER; KUNTZ, 2000; BANSBACK; BRENNAN; GHATNEKAR, 2005; BARBIERI; WONG; DRUMMOND, 2005; CHEN *et al.*, 2006; DOAN; CHIOU; DUBOIS, 2006; WAILOO *et al.*, 2008), porém é importante frisar que a comparação direta de valores numéricos entre estudos de avaliação de tecnologia em saúde não pode ser realizada, já que o delineamento do estudo é diferente em cada caso, podendo variar o modelo farmacoeconômico, os custos considerados, o horizonte de tempo, a perspectiva, a fonte da eficácia da intervenção, entre outros parâmetros. A maioria dos estudos obtém dados de um ou alguns estudos clínicos e não de revisões sistemáticas (CHEN *et al.*, 2006), como no caso do presente trabalho.

Em um estudo realizado nos Estados Unidos em 2005, o ADA apresentou um custo incremental de US\$ 63.769 por QALY, comparado ao MTX, enquanto que o custo incremental do ETA foi de U\$ 89.772 por QALY. Já o IFX apresentou valor do custo incremental por QALY de U\$ 194.589. Os autores concluíram que apenas o ETA e o ADA apresentavam melhor relação custo-utilidade, sendo considerados a primeira linha de tratamento da artrite reumatoide quando comparada com a terapia isolada com metotrexato (SPALDING; HAY, 2006). Outro estudo realizado em 2008, sob a perspectiva do sistema público de saúde dos Estados Unidos, concluiu que das três anticitocinas, o infliximabe é a única com relação custo-efetividade desfavorável, comparado ao adalimumabe e ao etanercepte, já que se apresentou como uma alternativa completamente dominada (WAILOO *et al.*, 2008).

Em outro estudo, realizado no Canadá em 2006, a análise econômica demonstrou que a estratégia com IFX foi mais cara e mais eficaz do que a estratégia com MTX sem IFX. Entretanto a estratégia de tratamento com IFX não foi considerada custo-efetiva baseado em um valor máximo aceitável de \$50.000 por QALY. A estratégia medicamentosa com IFX custou mais de \$125.000 por QALY ganho (COYLE *et al.*, 2006).

Um estudo publicado em 2007 (BRENNAN *et al.*, 2007), de horizonte temporal *lifetime* e ciclo de Markov de seis meses, incluiu basicamente os mesmos custos que foram incluídos nesse estudo (custos dos fármacos, de hospitalizações e de monitoramento) e concluiu que os fármacos anti-TNF são custo-efetivos, segundo o ponto de vista do NICE. O estudo não trouxe um resultado separado para cada fármaco, mas sim uma comparação da relação custo-utilidade das três anticitocinas juntas versus DMARD. O resultado foi uma relação de £58.000/QALY ganho para as anticitocinas e de £21.000/QALY ganho para os fármacos convencionais.

No presente estudo, encontramos melhor relação custo-utilidade nos tratamentos com ETA. Porém se fosse adotado como valor de referência o preconizado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) – aproximadamente R\$ 50.000,00/QALY - nenhuma das alternativas seria viável, visto todos os valores de custo-utilidade estar acima desse limiar proposto. O Brasil não possui ainda um consenso sobre que valor limite considerar para a aceitação de tecnologias em saúde (o chamado *threshold value*). A partir desse trabalho deixamos a sugestão da necessidade de se criar uma proposta para esse valor; um valor que seja adequado para a realidade brasileira e possa ser adotada para facilitar a avaliação dos estudos aqui realizados.

Apesar de nenhuma dessas alternativas terem se apresentado viáveis quando se considera o valor limite adotado pela OMS, o ETA parece ser alternativa mais indicada para os pacientes estudados nesse trabalho. Porém para pacientes em estado avançado, com AR não controlada e que já fizeram uso de todas as alternativas terapêuticas consideradas factíveis, esses medicamentos não devem ser descartados do rol de opções de intervenção, visto que independentemente do preço, são eficazes no controle da patologia. Tais medicamentos são necessários e caso não sejam empregados, pacientes

que já esgotaram suas possibilidades terapêuticas vão sofrer evolução na patologia, agravando seu quadro clínico de forma grave.

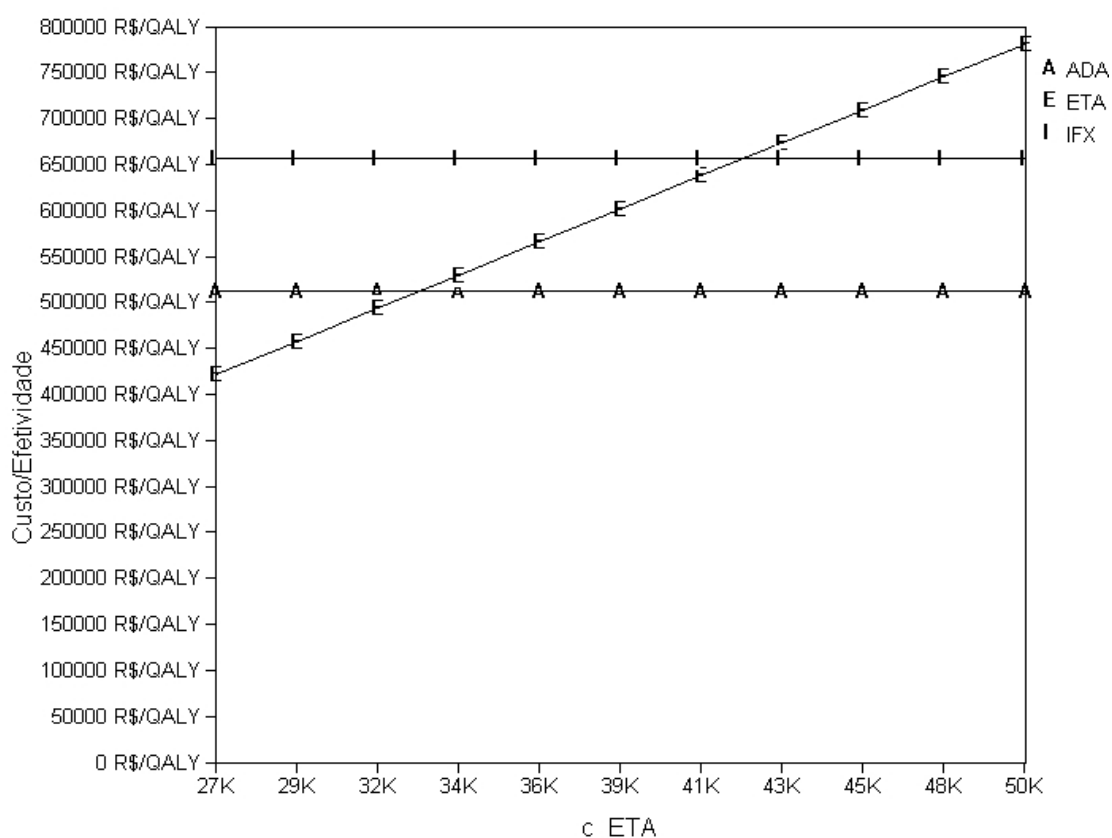
O IFX, por ter apresentado uma relação de dominância estendida em relação ao ETA - alternativa mais eficiente - com grande diferença de valores de efetividade e custos, poderia ser considerada descartada, visto a dominância estendida ser critério suficiente para a eliminação das intervenções. Porém é importante frisar que independentemente da relação custo-utilidade e do ICUR apresentado pelas diferentes tecnologias em saúde, os estudos de ATS servem somente para guiar o gestor e o clínico na escolha de suas alternativas. Decisões em saúde não podem ser tratadas como parte das ciências exatas; elas devem ser racionais e respaldadas em dados, porém não podem ser extremistas a ponto de eliminar alternativas baseando-se somente em dados numéricos.

É importante ressaltar que os dados de eficácia foram obtidos de estudos clínicos de seis meses e considerou-se que essa eficácia manteve-se constante com o passar dos ciclos. Portanto, qualquer dos três fármacos, que apresentou alguma eficácia nesse período de tempo, pode apresentar valores maiores ou menores de eficácia em longo prazo. Pela falta de consistência de dados, não foram analisados períodos maiores. Outros estudos clínicos de qualidade, com tempos mais longos de duração, precisam ser realizados para que esses dados possam ser incluídos em estudos de custo-utilidade que podem ser realizados futuramente.

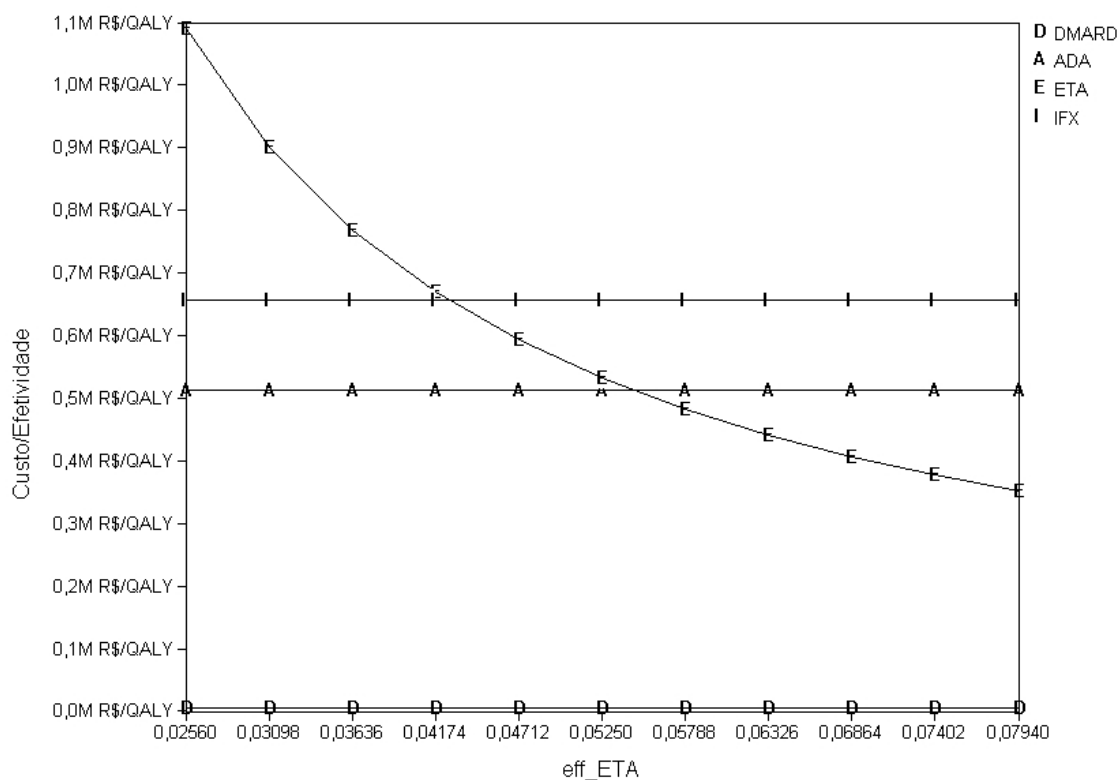
As anticitocinas etanercepte e adalimumabe apresentam uma melhor eficácia em relação ao infliximabe, a um menor custo incremental por unidade de desfecho (ICUR). Somente variações da ordem de no mínimo 15% (Figura 21) nos custos ou efetividades do ADA ou do ETA tornaram o ADA uma alternativa terapêutica de melhor relação custo-utilidade, o que nos leva a concluir que, baseado na metodologia adotada nesse trabalho, o ETA seja a alternativa mais eficiente das três. O infliximabe apresenta relação custo-utilidade numericamente inferior às outras anticitocinas, podendo ser considerada de menor eficiência.

## 5.4. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE

O modelo pode ser considerado robusto, visto que somente com variações relativamente altas nos parâmetros propostos houve impacto no resultado final obtido para os valores de custo-utilidade. Dentro das variações testadas, o modelo continuou apresentando o ETA com relação custo-utilidade mais favorável até que o valor de custo do ETA apresentasse variação de +17% (R\$ 32.880,00 como valor semestral) – Figura 18. O mesmo ocorreria caso a efetividade do ETA tivesse seu valor diminuído em 20% (0,051QALY) – Figura 19. As Figuras 19, 21, 23 e 24 trazem os valores do eixo das abscissas em QALY incrementais ganhos nos 10 anos de tratamento.

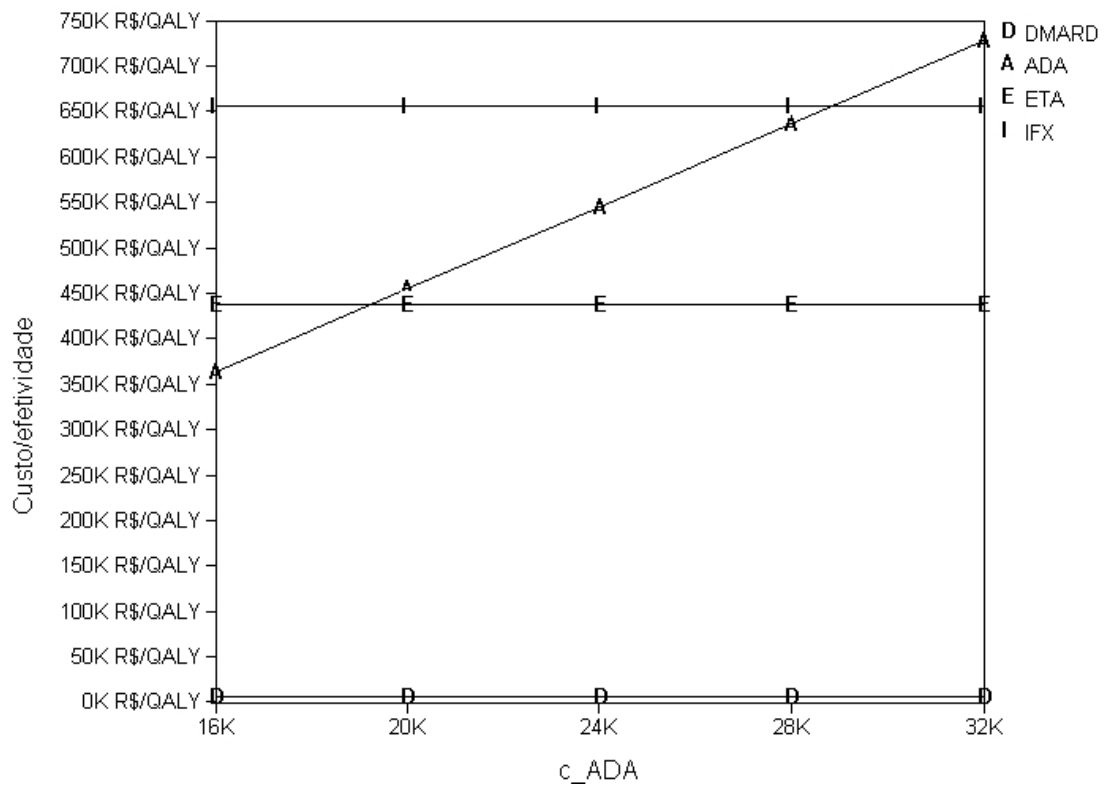


**Figura 18.** Análise de sensibilidade – variação do custo do tratamento com ETA

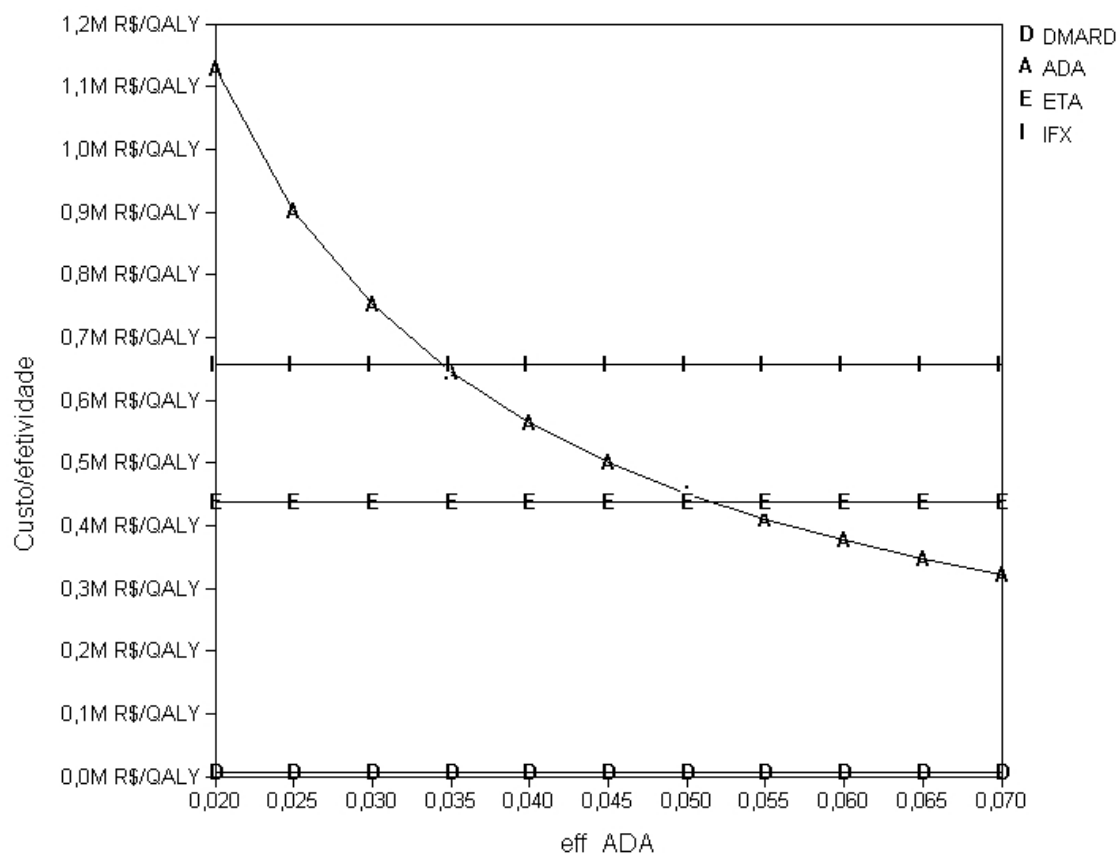


**Figura 19.** Análise de sensibilidade – variação da efetividade do tratamento com ETA.

Variando-se o custo do ADA para -15% do valor original, ele passa a ter a relação custo-utilidade favorável, em relação ao ETA – Figura 20. Já com a variação do custo do ADA para +20% e do ETA para -20% em relação ao custo original ocorre a chamada dominância completa, ou seja, o ADA passa a ser uma alternativa totalmente descartada por ser desfavorável, isto porque consome mais recursos financeiros apesar de possuir menor eficácia. Variando-se a efetividade do ADA para +16% (0,051QALY) também ocorre a inversão das relações de custo-utilidade apresentadas pelos medicamentos – Figura 21.

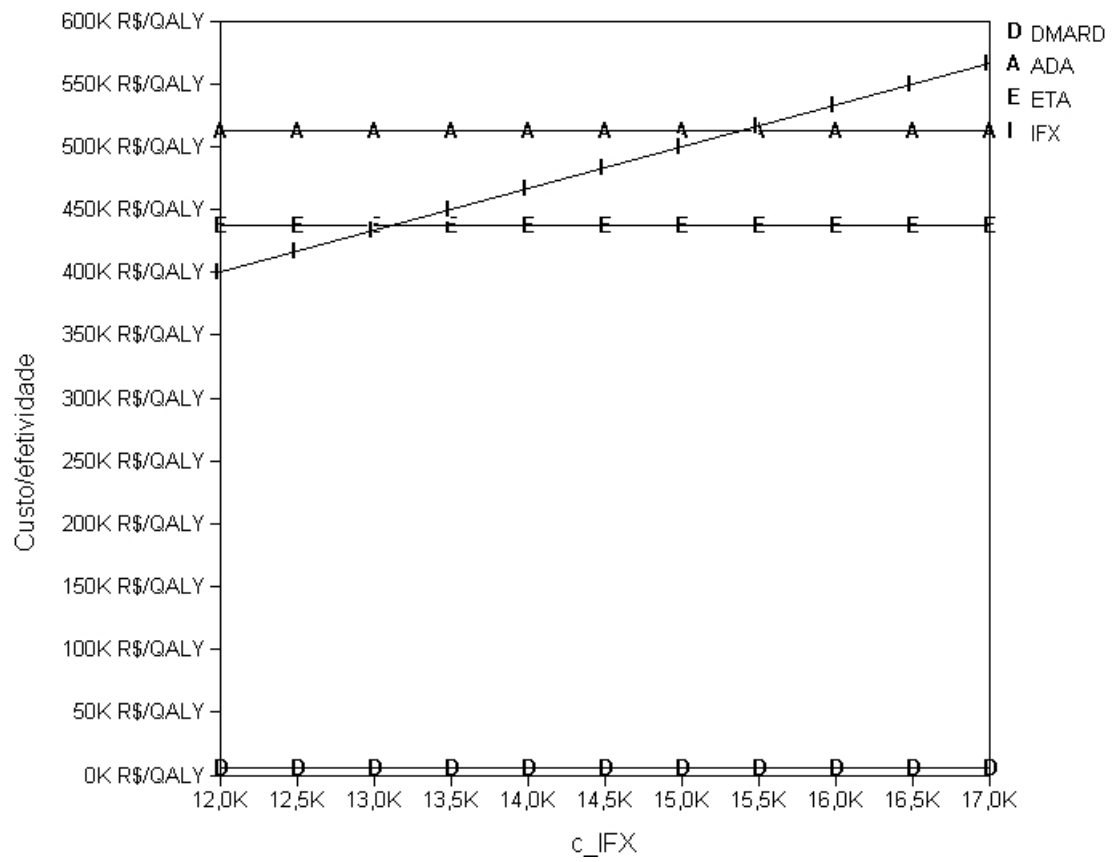


**Figura 20.** Análise de sensibilidade – variação do custo do tratamento com ADA.

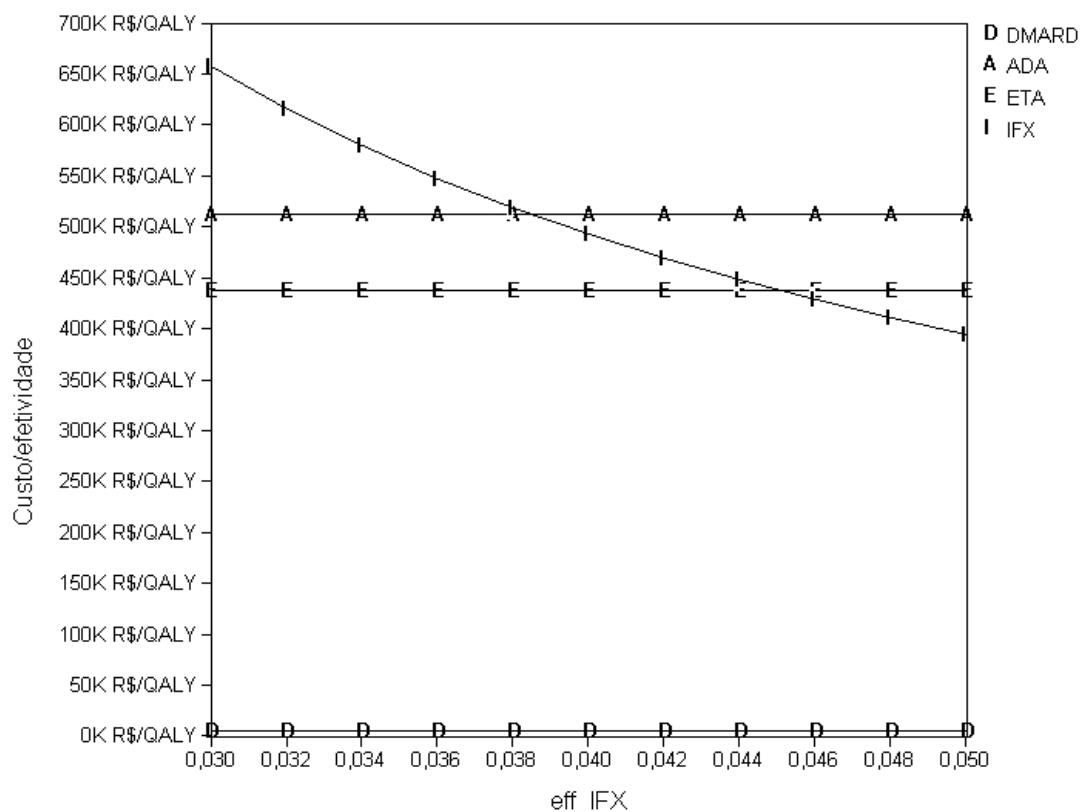


**Figura 21.** Análise de sensibilidade – variação da efetividade do tratamento com ADA.

O IFX apresenta relação custo-utilidade menos favorável que as outras drogas até que seu custo seja R\$ 13.150,00 (-33%) ou até que sua efetividade seja de 0,045QALY (+50%). E se apresenta mais custo-efetivo que o ADA até que seu custo seja de R\$ 15.400,00 (-22%) e até que sua efetividade seja de 0,038QALY (+27%) (Figuras 22 e 23).



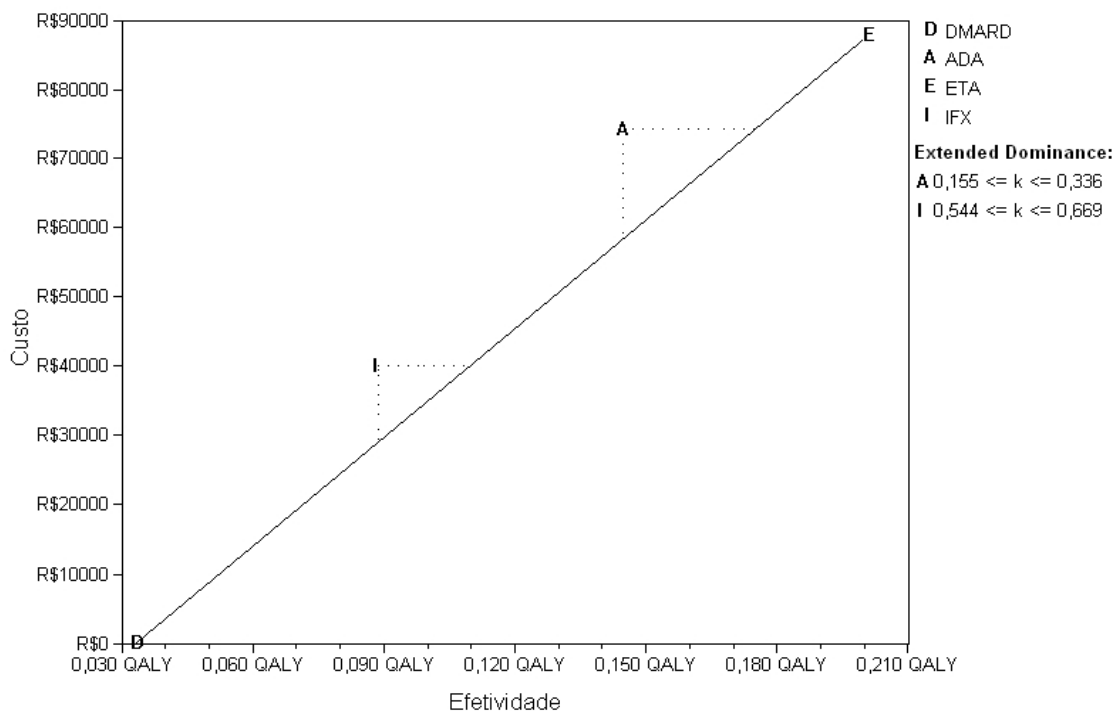
**Figura 22.** Análise de sensibilidade – variação do custo do tratamento com IFX.



**Figura 23.** Análise de sensibilidade – variação da efetividade do tratamento com IFX.

Outra forma de análise de sensibilidade realizada foi a diminuição do custo do tratamento com IFX pela diminuição do número de ampolas necessárias para os pacientes a cada tomada. Para isso, admitiu-se que os pacientes possuíam massa corpórea de 60kg. O IFX, mesmo após essa alteração, continuou a ser a droga com pior relação custo-utilidade, apesar de seu ICUR ter diminuído (de R\$ 965.927,00 para R\$ 660.962,00), o que indica que o IFX passou a ser mais eficiente que antes.

Pela substituição do ACR50 pelo ACR70WR no modelo (Figura 24), as relações custo-utilidade também foram alteradas, mas não a ponto de inverter o *ranking* entre as três drogas.



**Figura 24.** Análise de sensibilidade – relação custo-utilidade utilizando o parâmetro ACR70WR no modelo.

## 5.5 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Para a realização da análise do impacto orçamentário das anticitocinas nos custos com saúde no Governo Estado do Paraná foi utilizado as diretrizes canadenses sobre estudos de impacto econômico e as recomendações do *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research - Principles of Good Practice for Budget Impact Analysis* (MAUSKOPF et al., 2007; MARSHALL et al., 2008).

O modelo de análise de decisão do impacto orçamentário para o SUS foi desenvolvido baseado nos gastos da SESA-PR no tratamento com as drogas anti-TNF. O gasto total foi projetado para um horizonte de quatro anos (um ano de valores basais e três anos de previsão), e trazido aos valores presentes (1º semestre de 2010) líquido. A perspectiva avaliada foi a do SUS, portanto somente foram considerados custos diretos. Não foram utilizadas taxas de desconto ou de inflação.

Para o cálculo do impacto orçamentário foram criados cenários fictícios, baseando-se no cenário atual existente na SESA-PR, descritos a seguir.

Com base nos gastos totais anuais com medicamentos da SESA-PR foi calculada a representatividade das anticitocinas nesse montante, considerando o valor total gasto pelo CEMEPAR em medicamentos durante o ano de 2008. Esse gasto foi de R\$ 263.658.488,13 com todos os medicamentos e de R\$ 149.190.190,25 com medicamentos excepcionais. O valor gasto, durante o ano de 2008, com anticitocinas foi de R\$ 13.969.977,56, o que representa 5,30% do gasto total com medicamentos e 9,36 % do gasto com medicamentos excepcionais.

Foi feita uma projeção do aumento nos custos com base no número atual de pacientes diagnosticados e usuários desses medicamentos e na taxa de entrada de novos pacientes no programa de medicamentos excepcionais para o tratamento da artrite reumatoide.

Cenário atual:

- adalimumabe: 44,5%
- etanercepte: 38,7%
- infliximabe: 16,8%

Por último, foi realizada uma estimativa do impacto orçamentário da retirada de um ou mais dessas alternativas, do ponto de vista de economia de recursos, conforme os resultados de custo-utilidade apurados. Com base nos resultados de custo-utilidade encontrados foi realizada a análise do impacto orçamentário da retirada do infliximabe do rol de medicamentos disponibilizados pela SESA-PR. Para isso elaborou-se três diferentes cenários:

- Cenário A: pelo fato da menor relação custo-utilidade do infliximabe, no cenário A, os pacientes novos não utilizam mais infliximabe. Considerando que a quantidade de pacientes novos para cada droga é proporcional à quantidade existente (para o ADA e para o ETA):
  - adalimumabe: 52,9%
  - etanercepte: 44,1%
  - infliximabe: 0%
- Cenário B: nesse cenário considerando-se que todos os novos pacientes de anticitocinas que receberiam IFX (16,8%) passariam a receber ADA:
  - adalimumabe: 61,3%

- etanercepte: 38,7%
- infliximabe: 0%
  - Cenário C: nesse cenário foi considerando-se que os novos pacientes que utilizariam IFX iniciaram tratamento somente com ETA:
- adalimumabe: 44,5%
- etanercepte: 55,5%
- infliximabe: 0,0%

Considerando-se que a cada mês a quantidade de novos pacientes usuários de uma dessas três anticitocinas pelo SUS no Estado do Paraná seria de 40 pacientes. Esse valor foi calculado baseado na média de novos pacientes no ano de 2008. Dessa forma chegou-se aos valores apresentados na Tabela 5:

**Tabela 5.** Análise do impacto orçamentário das anticitocinas no Estado do Paraná.

		Gastos anuais com novos pacientes	Representatividade percentual sobre os gastos com medicamentos	Representatividade percentual sobre os gastos com medicamentos excepcionais	Gasto incremental a partir do cenário atual	Representatividade percentual do gasto incremental sobre o Programa de Medicamentos Excepcionais da SESA-PR	Representatividade percentual do gasto incremental sobre nos gastos com medicamentos da SESA-PR
CENÁRIO ATUAL	ADA 44,5%						
	ETA 38,7%	11.647.931,81	4,42	7,81	-	-	-
	IFX 16,8%						
CENÁRIO 1	ADA 52,9%						
	ETA 44,1%	11.973.210,44	4,54	8,03	+325.278,63	+0,13	+0,23%
	IFX 0,0%						
CENÁRIO 2	ADA 61,3%						
	ETA 38,7%	11.541.685,45	4,38	7,74	-106.246,36	-0,04	-0,08%
	IFX 0,0%						
CENÁRIO 3	ADA 44,5%						
	ETA 55,5%	12.404.735,42	4,70	8,31	+756.803,61	+0,29	+0,54%
	IFX 0,0%						

A análise de sensibilidade para avaliar o impacto orçamentário foi realizada com relação à: preços dos medicamentos, quota no mercado de cada um dos tratamentos e tamanho da população. Foram feitas análises dos extremos, o que significa que o modelo foi avaliado no cenário mais otimista possível e no cenário mais pessimista possível (MARSHALL et al., 2008).

## 6. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Toda modelagem para avaliação de tecnologias em saúde tende a apresentar vieses devido à necessidade de se criar cenários e simplificações da realidade. Através da análise de sensibilidade pode-se tentar mensurar o impacto de possíveis variações no modelo ou em valores inseridos no mesmo no resultado final.

Os resultados de desfechos clínicos nesse trabalho foram obtidos de ensaios clínicos controlados randomizados, que podem trazer diferenças, subestimando ou superestimando os desfechos clínicos ocorridos na prática clínica. Isso ocorre principalmente pelo fato de todos os estudos incluídos na revisão sistemática terem sido realizados em países diversos do Brasil, onde a realidade do sistema de saúde, da qualidade de vida e da mortalidade podem ser diferentes. O ideal seria a realização de um grande estudo clínico controlado randomizado de qualidade no Brasil, de preferência no Paraná, já que dentro do próprio país há muita heterogeneidade com relação às condições sanitárias. Isso diminuiria o viés decorrente da diferença internacional, fornecendo valores mais reais da prática clínica no Estado.

É importante ressaltar que os dados de eficácia foram retirados de estudos clínicos de seis meses e admitindo-se que essa eficácia se manteve constante com o passar dos ciclos. Portanto, qualquer das três drogas, que tenha apresentado alguma eficácia nesse período de tempo, poderia apresentar valores maiores de eficácia em longo prazo. Pela falta de consistência de dados, valores acima de 6 meses não foram analisados. Mais estudos clínicos de qualidade precisam ser realizados em prazos maiores para que esses dados possam ser incluídos em estudos de custo-utilidade posteriores.

O mesmo problema ocorre na aquisição de dados probabilísticos. As probabilidades ainda apresentaram uma limitação no presente estudo, uma vez que os valores considerados de diferentes estudos obtidos pela revisão sistemática são para tempos de tratamento diferentes. Assim, os valores variam de 12 até 30 semanas, o que pode ter favorecido um viés pela diferença de tempo dos estudos cujos dados foram considerados na avaliação.

Com relação à estrutura do modelo, pequenas padronizações foram adotadas. Conforme já mencionado, essas simplificações são necessárias à construção do modelo. Como exemplo há a probabilidade de morte por causas

diversas, para essa probabilidade foi considerada a da população em geral, e não da população com artrite reumatoide. Outro problema enfrentado é a definição do que seria um evento adverso sério e o que seria um evento adverso leve ou moderado; para isso, consideraram-se como eventos adversos sérios aqueles que levaram à interrupção do tratamento, porém há eventos adversos leves ou moderados que, da mesma forma, podem levar à interrupção do tratamento, dependendo da decisão clínica do médico e da reação do paciente frente a esses eventos adversos. O *utility* foi obtido a partir de uma fórmula matemática, com base nos valores de HAQ e não prospectivamente, o que também limita a qualidade do modelo econômico. Outras simplificações foram feitas, o que pode enviesar o trabalho.

O levantamento dos custos foi realizado de forma retrospectiva, o que limita a visão real do gasto com o tratamento. Além disso, os recursos medidos envolveram somente custos diretos, o que dificulta a aplicação do estudo em perspectivas mais amplas, como a da sociedade. Para ampliar essa perspectiva, representando cada vez mais a realidade dos custos envolvidos com a doença e com o seu tratamento, custos indiretos e, se possível, até os intangíveis, deveriam ser incluídos. Assim, valores gastos com a previdência social por invalidez precoce e a produtividade perdida com a incapacidade permanente de pessoas com artrite reumatoide poderiam ser incluídas.

## 7. CONCLUSÕES

De acordo com os resultados obtidos na presente avaliação farmacoeconômica foram obtidas as seguintes conclusões:

- o impacto do custo das três drogas biológicas analisadas (adalimumabe, etanercepte e infliximabe) em relação ao gasto total com medicamentos da Secretaria do Estado de Saúde do Paraná foi de mais de 90% para qualquer dos três medicamentos, considerando o ano de 2008;
- com relação ao custo-utilidade, nenhuma das opções foi completamente dominada por outras, porém o etanercepte foi o que apresentou a melhor relação custo-utilidade dos três medicamentos;
- tomando-se como base o referencial da OMS, as três drogas deveriam ser eliminadas do rol de alternativas de anticitocinas por não ser “custo-efetiva” (custo-utilidade maior que R\$ 50.000,00 por ano de vida ajustado por qualidade), porém o Brasil não possui consenso de qual o limiar de aceitação de uma tecnologia em saúde, o que deve ser criado por discussão entre os pesquisadores da área de avaliação em tecnologias em saúde;
- a opção menos cara dentre as anticitocinas estudadas foi o infliximabe, o que não o torna mais eficiente, já que está atrelado a um menor benefício ao paciente, em termos de anos de vida ajustados por qualidade ganhos, apresentando uma maior relação de custo-utilidade incremental: a adoção do infliximabe como terapia de escolha implica num aumento de 1,89 vezes o valor pago por cada ano de vida ajustado por qualidade ganho em relação ao etanercepte;
- o adalimumabe incrementa, por ano de vida ajustado por qualidade ganho, um custo de 1,23 vezes em relação ao custo do etanercepte;
- considerando o benefício ao paciente, em termos de anos de vida ajustados por qualidade ganhos, o etanercepte parece ser a alternativa mais eficiente em relação às outras duas drogas;
- o infliximabe poderia ser uma alternativa terapêutica considerada descartada, visto a dominância estendida que ocorre com ele em relação às outras drogas ser critério suficiente para a sua eliminação de intervenções;
- o estudo foi considerado robusto pela constância nos seus resultados apesar de modificações univariadas relativamente altas em alguns parâmetros considerados importantes (custo e efetividade) para a análise;

- a análise do impacto orçamentário permitiu a visualização da relação entre os gastos com anticitocinas comparados aos gastos totais com medicamentos pelas secretarias de saúde. Verificou-se que esse gasto é significativo, por se tratarem de medicamentos de alto custo, porém através da criação de diferentes cenários, esses valores podem variar nos próximos anos.

## 8. REFERÊNCIAS

- ALLAIRE, S. H.; PRASHKER, M. J.; MEENAN, R. F. The costs of rheumatoid arthritis. **Pharmacoeconomics**, v. 6, n. 6, p.513-22, 1994.
- 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.315-24, 1988.
- BANSBACK, N. J.; BRENNAN, A.; GHATNEKAR, O. Cost effectiveness of adalimumab in the treatment of patients with moderate to severe rheumatoid arthritis in Sweden. **Ann Rheum Dis**, v. 64, n. 7, p.995-1002, 2005.
- BANSBACK, N. J. *et al.* An overview of economic evaluations for drugs used in rheumatoid arthritis : focus on tumour necrosis factor-alpha antagonists. **Drugs**, v. 65, n. 4, p.473-96, 2005.
- BANTA, H. D.; LUCE, B. R. Assessing the cost-effectiveness of prevention. **J Community Health**, v. 9, n. 2, p.145-65, 1983.
- BARBIERI, M.; WONG, J. B.; DRUMMOND, M. The cost effectiveness of infliximab for severe treatment-resistant rheumatoid arthritis in the UK. **Pharmacoeconomics**, v. 23, n. 6, p.607-18, 2005.
- BERGMAN, M. J. and economic impact of inflammatory arthritis. **Postgrad Med**, v., n., p.5-11, 2006.
- BERTOLO, M. B. *et al.* Atualização do consenso brasileiro no diagnóstico e tratamento da artrite reumatóide. **Rev Bras Reumatol**, v. 47, n. 3, p.151-159, 2007.
- BONK, R. J. **Pharmacoeconomics in Perspective - A Primer on Research, Techniques, and Information**. ed, 2000.
- BOONEN, A. *et al.* Markov model into the cost-utility over five years of etanercept and infliximab compared with usual care in patients with active ankylosing spondylitis. **Ann Rheum Dis**, v. 65, n., p.201-208, 2005.
- BOOTMAN, J. L.; MCGHAN, W. F.; TOWNSEND, R. J. Pharmacoeconomics: historical perspective. **Ann Pharmacother**, v. 40, n. 3, p.518-9, 2006.
- BOZIC, K. J.; PIERCE, R. G.; HERNDON, J. H. Health care technology assessment. Basic principles and clinical applications. **J Bone Joint Surg Am**, v. 86-A, n. 6, p.1305-14, 2004.
- BRENNAN, A. *et al.* Modelling the cost effectiveness of TNF-alpha antagonists in the management of rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Registry. **Rheumatology (Oxford)**, v. 46, n. 8, p.1345-54, 2007.
- BRENNAN, A. *et al.* Modelling the cost-effectiveness of etanercept in adults with rheumatoid arthritis in the UK. **Rheumatology (Oxford)**, v. 43, n. 1, p.62-72, 2004.
- CAPORALI, R. *et al.* DMARDS and infections in rheumatoid arthritis. **Autoimmun Rev**, v. 8, n. 2, p.139-43, 2008.
- CARTERON, N. L. Cytokines in rheumatoid arthritis: trials and tribulations. **Mol Med Today**, v. 6, n. 8, p.315-23, 2000.
- CHATFIELD, S. M. *et al.* Anti-citrullinated peptide antibody: death of the rheumatoid factor? **Med J Aust**, v. 190, n. 12, p.693-5, 2009.
- CHEN, Y. F. *et al.* A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. **Health Technol Assess**, v. 10, n. 42, p.iii-iv, xi-xiii, 1-229, 2006.
- CHOI, H. K.; SEEGER, J. D.; KUNTZ, K. M. A cost-effectiveness analysis of treatment options for patients with methotrexate-resistant rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum**, v. 43, n. 10, p.2316-27, 2000.
- COMMISSION, P. **International Pharmaceutical Price Differences**. ed. Canberra: Ausinfo, 2001.

- COOPER, N. J. Economic burden of rheumatoid arthritis: a systematic review. **Rheumatology (Oxford)**, v. 39, n. 1, p.28-33, 2000.
- COYLE, D. *et al.* Infliximab and Etanercept in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Economic Evaluation. **Technology Report**, v., n. 64, 2006.
- DEN BROEDER, A. *et al.* A single dose, placebo controlled study of the fully human anti-tumor necrosis factor-alpha antibody adalimumab (D2E7) in patients with rheumatoid arthritis. **J Rheumatol**, v. 29, n. 11, p.2288-98, 2002.
- DICKENS, C. *et al.* Depression in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature with meta-analysis. **Psychosom Med**, v. 64, n. 1, p.52-60, 2002.
- DOAN, Q. V.; CHIOU, C. F.; DUBOIS, R. W. Review of eight pharmacoeconomic 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.555-69, 2006.
- ELLIOTT, R.; PAYNE, K. **Essentials of Economic Evaluation in Healthcare**. ed, 2005.
- EMERY, P. *et al.* Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. **Lancet**, v. 372, n. 9636, p.375-82, 2008.
- FELSON, D. T. *et al.* American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum**, v. 38, n. 6, p.727-35, 1995.
- FERREIRA, A. B. D. H. **Novo Dicionário Eletrônico Aurélio 5.0**. ANJOS, M. D. e FERREIRA, M. B.: Editora Positivo 2004.
- GOLDER, W. [Benefits, costs and analysis in diagnostic radiology: definitions and glossary]. **Rofo**, v. 170, n. 1, p.73-9, 1999.
- GOMEZ-REINO, J. J. *et al.* Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. **Arthritis Rheum**, v. 48, n. 8, p.2122-7, 2003.
- GOODMAN, C. S. Healthcare technology assessment: methods, framework, and role in policy making. **Am J Manag Care**, v. 4 Spec No, n., p.SP200-14; quiz SP215-6, 1998.
- HAWTHORNE, M. H.; HIXON, M. E. Functional status, mood disturbance and quality of life in patients with heart failure. **Prog Cardiovasc Nurs**, v. 9, n. 1, p.22-32, 1994.
- HLATKY, M. A. What we can learn from a decision model: comment on "Cost-effectiveness of adding magnetic resonance imaging to rheumatoid arthritis management". **Arch Intern Med**, v. 171, n. 7, p.667-8, 2011.
- HURST, N. P. *et al.* Measuring health-related quality of life in rheumatoid arthritis: validity, responsiveness and reliability of EuroQol (EQ-5D). **Br J Rheumatol**, v. 36, n. 5, p.551-9, 1997.
- HUSCHER, D. *et al.* Cost of illness in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and systemic lupus erythematosus in Germany. **Ann Rheum Dis**, v. 65, n. 9, p.1175-83, 2006.
- IBGE. **Tábua Completa de Mortalidade - Ambos os Sexos - 2007**. Disponível em:<[http://www.ibge.gov.br/servidor\\_arquivos\\_est/](http://www.ibge.gov.br/servidor_arquivos_est/)> Acesso em:14 de outubro.
- INOTAI, A. *et al.* Health-related quality of life and utility in patients receiving biological and non-biological treatments in rheumatoid arthritis. **Rheumatol Int**, v., n.
- JAKOBSSON, U.; HALLBERG, I. R. Pain and quality of life among older people with rheumatoid arthritis and/or osteoarthritis: a literature review. **J Clin Nurs**, v. 11, n. 4, p.430-43, 2002.
- JAKUBCZYK, M. *et al.* [Indirect costs in health technology assessment]. **Pol Merkur Lekarski**, v. 28, n. 163, p.42-5, 2010.

- KAMAL, K. M. *et al.* Alternative Decision Analysis Modeling in the Economic Evaluation of Tumor Necrosis Factor Inhibitors for Rheumatoid Arthritis. **Semin Arthritis Rheum**, v. 36, n., p.50-60, 2006.
- KAMATH, B. M. *et al.* Listeria meningitis after treatment with infliximab. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, v. 34, n. 4, p.410-2, 2002.
- KEFFER, J. *et al.* Transgenic mice expressing human tumour necrosis factor: a predictive genetic model of arthritis. **Embo J**, v. 10, n. 13, p.4025-31, 1991.
- KEYSTONE, E. C. *et al.* Once-weekly administration of 50 mg etanercept in patients with active rheumatoid arthritis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Arthritis Rheum**, v. 50, n. 2, p.353-63, 2004.
- KIRCHHOFF, T. *et al.* Cost of illness in rheumatoid arthritis in Germany in 1997-98 and 2002: cost drivers and cost savings. **Rheumatology (Oxford)**, v. 50, n. 4, p.756-61, 2011.
- KNIGHT, D. M. *et al.* Construction and initial characterization of a mouse-human chimeric anti-TNF antibody. **Mol Immunol**, v. 30, n. 16, p.1443-53, 1993.
- KOBELT, G. Thoughts on health economics in rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis**, v. 66 Suppl 3, n., p.iii35-9, 2007.
- KOBELT, G. *et al.* Economic consequences of the progression of rheumatoid arthritis in Sweden. **Arthritis Rheum**, v. 42, n. 2, p.347-56, 1999.
- KOBELT, G. *et al.* Modelling the effect of function and disease activity on costs and quality of life in rheumatoid arthritis. **Rheumatology (Oxford)**, v. 44, n. 9, p.1169-75, 2005.
- KOJIMA, M. *et al.* Psychosocial factors, disease status, and quality of life in patients with rheumatoid arthritis. **J Psychosom Res**, v. 67, n. 5, p.425-31, 2009.
- KORTH-BRADLEY, J. M. *et al.* The pharmacokinetics of etanercept in healthy volunteers. **Ann Pharmacother**, v. 34, n. 2, p.161-4, 2000.
- KOZMA, C. M. Outcomes research and pharmacy practice. **Am Pharm**, v. NS35, n. 7, p.35-41, 1995.
- KOZMA, C. M. Cost-effectiveness studies: are they always cost effective? **Manag Care Interface**, v. 12, n. 11, p.64-5, 1999.
- KOZMA, C. M.; REEDER, C. E.; SCHULZ, R. M. Economic, clinical, and humanistic outcomes: a planning model for pharmaco-economic research. **Clin Ther**, v. 15, n. 6, p.1121-32; discussion 1120, 1993.
- KROESEN, S. *et al.* Serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis under anti-TNF-alpha therapy. **Rheumatology (Oxford)**, v. 42, n. 5, p.617-21, 2003.
- KVIEN, T. K. Epidemiology and burden of illness of rheumatoid arthritis. **Pharmacoeconomics**, v. 22, n. 2 Suppl 1, p.1-12, 2004.
- KVIEN, T. K.; UHLIG, T. Quality of life in rheumatoid arthritis. **Scand J Rheumatol**, v. 34, n. 5, p.333-41, 2005.
- LACAILLE, D. *et al.* Use of nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs and risk of infection in patients with rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum**, v. 59, n. 8, p.1074-81, 2008.
- LAJAS, C. *et al.* Costs and predictors of costs in rheumatoid arthritis: a prevalence-based study. **Arthritis Rheum**, v. 49, n. 1, p.64-70, 2003.
- LEE, D. M.; WEINBLATT, M. E. Rheumatoid arthritis. **Lancet**, v. 358, n. 9285, p.903-11, 2001.
- LINDGREN, P.; GEBOREK, P.; KOBELT, G. Modeling the cost-effectiveness of treatment of rheumatoid arthritis with rituximab using registry data from Southern Sweden. **Int J Technol Assess Health Care**, v. 25, n. 2, p.181-9, 2009.
- LUNDKVIST, J.; KASTANG, F.; KOBELT, G. The burden of rheumatoid arthritis and access to treatment: health burden and costs. **Eur J Health Econ**, v. 8 Suppl 2, n., p.S49-60, 2008.

- MACGREGOR, A. J. *et al.* Heterogeneity of disease phenotype in monozygotic twins concordant for rheumatoid arthritis. **Br J Rheumatol**, v. 34, n. 3, p.215-20, 1995.
- MACGREGOR, A. J. *et al.* Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. **Arthritis Rheum**, v. 43, n. 1, p.30-7, 2000.
- MARSHALL, D. A. *et al.* Guidelines for conducting pharmaceutical budget impact analyses for submission to public drug plans in Canada. **Pharmacoeconomics**, v. 26, n. 6, p.477-95, 2008.
- MAUSKOPF, J. A. *et al.* Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices--budget impact analysis. **Value Health**, v. 10, n. 5, p.336-47, 2007.
- MCCAIN, M. E.; QUINET, R. J.; DAVIS, W. E. Etanercept and infliximab associated with cutaneous vasculitis. **Rheumatology (Oxford)**, v. 41, n. 1, p.116-7, 2002.
- MCINNES, I. B.; SCHETT, G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. **Nat Rev Immunol**, v. 7, n. 6, p.429-42, 2007.
- MCQUEEN, F. M. *et al.* Bone edema scored on magnetic resonance imaging scans of the dominant carpus at presentation predicts radiographic joint damage of the hands and feet six years later in patients with rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum**, v. 48, n. 7, p.1814-27, 2003.
- MCQUEEN, F. M. *et al.* Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals progression of erosions despite clinical improvement. **Ann Rheum Dis**, v. 58, n. 3, p.156-63, 1999.
- MORELAND, L. W. *et al.* Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. **Ann Intern Med**, v. 130, n. 6, p.478-86, 1999.
- NGORSURACHES, S. Defining Types of Economic Evaluation. **J Med Assoc Thai**, v. 91, n. 2, p.S21-7, 2008.
- NICHOL, K. L. Cost-Benefit Analysis of a Strategy to Vaccinate Healthy Working Adults Against Influenza. **Arch Intern Med**, v. 161, n., p.749-459, 2001.
- NISHIMURA, K. *et al.* Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. **Ann Intern Med**, v. 146, n. 11, p.797-808, 2007.
- O'DELL, J. R. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. **N Engl J Med**, v. 350, n. 25, p.2591-602, 2004.
- OLSEN, N. Low-dose methotrexate: anti-inflammatory or immunosuppressive? **Cleve Clin J Med**, v. 57, n. 3, p.245-6, 1990.
- OLSEN, N. J.; STEIN, C. M. New drugs for rheumatoid arthritis. **N Engl J Med**, v. 350, n. 21, p.2167-79, 2004.
- PARSONS, P. *et al.* Costs of illness: United States, 1980. **Natl Med Care Util Expend Surv C.**, v., n. 3, p.1-90, 1986.
- PINHEIRO, G. R. C. Instrumentos de medida da atividade da artrite reumatoide - por que e como empregá-los. **Rev Bras Reumatol**, v. 47, n. 5, 2007.
- RASCATI, K. L. **Essentials of Pharmacoeconomics**. ed, 2009.
- RICE, D.; HODGSON, T.; KOPSTEIN, A. The economic costs of illness: a replication and update. **Health Care Financing Review**, v. 7, n. 1, p.61-80, 1985.
- ROBERTS, L.; MCCOLL, G. J. Tumour necrosis factor inhibitors: risks and benefits in patients with rheumatoid arthritis. **Intern Med J**, v. 34, n. 12, p.687-93, 2004.
- ROBERTS, L. J. *et al.* Early combination disease modifying antirheumatic drug treatment for rheumatoid arthritis. **Med J Aust**, v. 184, n. 3, p.122-5, 2006.
- RYCHLIK, R. **Strategies in Pharmacoeconomics and Outcomes Research**. ed, 2002.
- SATO, E. I.; CICONELLI, R. M. Artrite reumatoide. **Rev Bras Reumatol**, v. 57, n. 12, 2000.

- SATO, E. I.; CICONELLI, R. M. Artrite reumatóide. **Revista brasileira de medicina**, v. 57, n. 12, 2000.
- SAÚDE, M. D. Ministério da Saúde. 865. Portaria SAS/MS nº 865, de 12 de Novembro de 2002. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Tratamento da Artrite Reumatoide. Disponível em: <[http://www.conass.org.br/admin/arquivos/PORTARIA\\_SAS\\_NR\\_865\\_12\\_NOVEMBRO\\_2002.pdf](http://www.conass.org.br/admin/arquivos/PORTARIA_SAS_NR_865_12_NOVEMBRO_2002.pdf)>. Acesso.
- SAÚDE, M. D. **Portaria SCTIE nº 66 de 6 de novembro de 2006**. SAÚDE, M. D. 2006.
- SAÚDE, M. D. **Avaliação de Tecnologias em Saúde: Ferramentas para a Gestão do SUS**. 1. ed. Brasília, 2009a.
- SAÚDE, M. D. **Banco de Preços em Saúde** 2009b.
- SAÚDE, M. D. **Diretrizes Metodológicas - Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde**. 1. ed. Brasília, 2009c.
- SCALLON, B. J. *et al.* Chimeric anti-TNF-alpha monoclonal antibody cA2 binds recombinant transmembrane TNF-alpha and activates immune effector functions. **Cytokine**, v. 7, n. 3, p.251-9, 1995.
- SCHOFFSKI, O. [Economic evaluation of drugs. Effectiveness in diabetes therapy]. **Dtsch Med Wochenschr**, v. 133 Suppl 4, n., p.S106-9; discussion S124-6, 2008.
- SCOTT, D. L. *et al.* Limited correlation between the Health Assessment Questionnaire (HAQ) and EuroQol in rheumatoid arthritis: questionable validity of deriving quality adjusted life years from HAQ. **Ann Rheum Dis**, v. 66, n. 11, p.1534-7, 2007.
- SILVA, R. G. Artrite Reumatóide. **Revista brasileira de medicina**, v. 60, n. 8, p.554-577, 2003.
- SILVA, R. G. D. Artrite Reumatóide. **Rev Bras Medicina**, v. 60, n. 8, p.554-577, 2003.
- SIVALINGAM, S. P. *et al.* In vivo pro- and anti-inflammatory cytokines in normal and patients with rheumatoid arthritis. **Ann Acad Med Singapore**, v. 36, n. 2, p.96-9, 2007.
- SKARE, T. L. **Reumatologia - Princípios e Prática**. ed. Rio de Janeiro: Guanabara e Koogan Ltda., 1999.
- SMOLEN, J. S. What is the place of recently approved T cell-targeted and B cell-targeted therapies in the treatment of rheumatoid arthritis? Lessons from global clinical trials. **J Rheumatol Suppl**, v. 79, n., p.15-20, 2007.
- SNEKHALATHA, U.; ANBURAJAN, M. Evaluation of functional ability of rheumatoid arthritis based on HAQ score and BMD among South Indian patients. **Rheumatol Int**, v., n., p.1-8, 2011.
- SOLOMON, D. H. The comparative safety and effectiveness of TNF-alpha antagonists [corrected]. **J Manag Care Pharm**, v. 13, n. 1 Suppl, p.S7-18, 2007.
- SPALDING, J. R.; HAY, J. Cost effectiveness of tumour necrosis factor-alpha inhibitors as first-line agents in rheumatoid arthritis. **Pharmacoeconomics**, v. 24, n. 12, p.1221-32, 2006.
- TANAKA, Y. [Biologics: current therapeutic strategies for rheumatoid arthritis]. **Nippon Rinsho**, v. 65, n. 7, p.1179-84, 2007.
- TAYLOR, G. A. *et al.* A pathogenetic role for TNF alpha in the syndrome of cachexia, arthritis, and autoimmunity resulting from tristetraproline (TTP) deficiency. **Immunity**, v. 4, n. 5, p.445-54, 1996.
- TREEAGE. **TreeAge Pro 2011 User's Manual: TreeAge Pro 2011**. ed: Williamstown, 2011.
- TUGWELL, P. Pharmacoeconomics of drug therapy for rheumatoid arthritis. **Rheumatology (Oxford)**, v. 39 Suppl 1, n., p.43-7, 2000.
- 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.508-16, 2004.

- VAN DE PUTTE, L. B. *et al.* Efficacy and 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.
- WAILOO, A. J. *et al.* Biologic drugs for rheumatoid arthritis in the Medicare program: a cost-effectiveness analysis. **Arthritis Rheum**, v. 58, n. 4, p.939-46, 2008.
- WALLEY, T.; HAYCOX, A.; BOLAND, A. **Pharmacoeconomics**. ed, 2004.
- WALLIS, R. S. Tumour necrosis factor antagonists: structure, function, and tuberculosis risks. **Lancet Infect Dis**, v. 8, n. 10, p.601-11, 2008.
- WALSH, C. A. *et al.* Quality of life and economic impact of switching from established infliximab therapy to adalimumab in patients with rheumatoid arthritis. **Rheumatology (Oxford)**, v. 46, n. 7, p.1148-52, 2007.
- WARRIS, A.; BJORNEKLETT, A.; GAUSTAD, P. Invasive pulmonary aspergillosis associated with infliximab therapy. **N Engl J Med**, v. 344, n. 14, p.1099-100, 2001.
- WEISSMANN, G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. **Bull NYU Hosp Jt Dis**, v. 64, n. 1-2, p.12-5, 2006.
- WIENS, A. *et al.* A meta-analysis of the efficacy and safety of using infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. **Clin Rheumatol**, v. 28, n. 12, p.1365-73, 2009.
- 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, n. 4, p.339-53, 2009a.
- \_\_\_\_\_. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of adalimumab for treating rheumatoid arthritis. **Rheumatol Int**, v. 30, n. 8, p.1063-70, 2009b.
- \_\_\_\_\_. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of adalimumab for treating rheumatoid arthritis. **Rheumatol Int**, v., n., 2009c.
- WIENS, A. *et al.* A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of etanercept for treating rheumatoid arthritis. **Scand J Immunol**, v. 70, n. 4, p.337-44, 2009.
- WIENS, A. *et al.* **Avaliação econômica das drogas anti-TNF adalimumabe, etanercepte e infliximabe para o tratamento da artrite reumatoide no estado do Paraná.** XVII Jornada do Cone-Sul de Reumatologia. Maringá, 2009. p.
- WILLIAMS, R. O.; FELDMANN, M.; MAINI, R. N. Anti-tumor necrosis factor ameliorates joint disease in murine collagen-induced arthritis. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 89, n. 20, p.9784-8, 1992.
- WILLISON, D. *et al.* **Outcomes associated with formulary cost-containment strategies - a methodologic review.** Annu Meet Int Soc Technol Assess Health Care Int Soc Technol Assess Health Care Meet. Canadá, 2001. p.
- WOOD, N. C. *et al.* In situ hybridization of interleukin-1 in CD14-positive cells in rheumatoid arthritis. **Clin Immunol Immunopathol**, v. 62, n. 3, p.295-300, 1992.
- YELIN, E.; WANKE, L. A. An assessment of the annual and long-term direct costs of rheumatoid arthritis: the impact of poor function and functional decline. **Arthritis Rheum**, v. 42, n. 6, p.1209-18, 1999.
- YUAN, Y. *et al.* Indirect cost-effectiveness analyses of abatacept and rituximab in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis in the United States. **J Med Econ**, v. 13, n. 1, p.33-41, 2010.
- YURDAKUL, S. Prevalence of rheumatoid arthritis. **J Rheumatol**, v. 33, n. 8, p.1710; author reply 1710, 2006.