RAFAEL KMILIAUSKIS SANTOS GOMES

**Impacto dos medicamentos imunobiológicos e da doença
coronária na evolução de pacientes com artrite reumatoide: uma
análise de custo-efetividade**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São
Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências

Programa de Medicina Preventiva

Orientador: Prof. Dr. Moacyr Roberto
Cuce Nobre

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6081/11, de 1 de novembro de 2011. A
versão original está disponível da Biblioteca da FMUSP)

**São Paulo
2017**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Gomes, Rafael Kmiliauskis Santos

Impacto dos medicamentos imunobiológicos e da doença coronária na evolução de
pacientes com artrite reumatoide : uma análise de custo-efetividade / Rafael
Kmiliauskis Santos Gomes. -- São Paulo, 2017.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Medicina Preventiva.

Orientador: Moacyr Roberto Cuce Nobre.

Descritores: 1.Artrite reumatoide 2.Doenças cardiovasculares 3.Infarto do
miocárdio 4.Óbito 5.Avaliação de custo-efetividade 6.Anti fator de necrose tumoral
7.Drogas anti-reumáticas modificadoras de doença

USP/FM/DBD-038/17

*A minha amada filha Manuela,
que me deu a oportunidade de descobrir o
sentido da palavra: pai. O teu amor e carinho
são fundamentais para mim. Tua companhia
me fortalece todos os dias.
Te amo!*

AGRADECIMENTOS

A minha família que sempre me apoiou e incentivou em toda a minha vida. Aqui incluo minha esposa Mônica que me apoia no meu crescimento profissional e pessoal, meus pais Tânia e Gilson que me apontaram desde a infância que a educação é a mais poderosa e democrática ferramenta transformadora de um ser humano e de uma sociedade; e a minha irmã Tatiana que, apesar da distância, após sair de casa para estudar na faculdade, sempre me incentivou. A minha filha Manuela que chegou durante o doutorado para transformar minha vida para algo muito melhor. Amo vocês!

Ao meu querido orientador, professor Moacyr, que, em 2012, aceitou me orientar, quando nem mesmo me conhecia, dando oportunidade para a conquista de mais este objetivo de vida. Obrigado por ter compartilhado seu conhecimento comigo, pela paciência e dedicação ao nosso projeto. À incrível Rachel Zanetta, pelo total apoio e pela ajuda as dificuldades de gestão do projeto. Aos companheiros do grupo de pesquisa de epidemiologia clínica e economia da Saúde do InCor.

À pesquisadora Juliana Viscondi que colaborou de forma decisiva para viabilidade e construção do modelo com seu profundo conhecimento científico, sempre criteriosa para melhor evolução do projeto.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Medicina Preventiva, que, com seus ensinamentos e suas discussões, propiciaram amadurecimento do pensamento e tornaram a visão da realidade mais humanista e menos biologicista. Entre eles, uma em especial, a professora Patrícia Coelho que, apesar do pouco tempo de convivência, passei a admirar.

A todos os professores que contribuíram para eu construir meu nível cognitivo, intelectual e acadêmico desde a formação fundamental na Escola Estadual de 1º e 2º grau Gomes Carneiro e no ensino médio na Escola Estadual de 2º grau Dom João Becker, ambas em minha cidade natal Porto Alegre. Junto a esses, meus professores da Universidade Católica de Pelotas, cidade berço da epidemiologia brasileira. Meus queridos preceptores da residência de Clínica Médica da Universidade Federal de Pelotas, pelos conhecimentos e pelo raciocínio crítico ensinado. Aos meus estimados preceptores da residência de Reumatologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, ontem meus professores e, hoje, meus colegas. O conhecimento transmitido por vocês foi fundamental para me tornar um reumatologista. Ao querido professor Dr. Wiliam Habib Chahade (*in memoriam*), espero sempre honrar o nome da nossa residência. Não posso esquecer dos meus professores e de minha orientadora de mestrado, professora Dra. Karen Glazer de Anselmo Peres, da Universidade Federal de Santa Catarina. A visão de saúde coletiva, epidemiológica, e o ensinamento de ferramentas estatísticas importantes na pesquisa científica que tenho domínio hoje devo a vocês.

Obrigado a todos!

Financiamento dos projetos que possibilitaram a realização desta Tese.

A pesquisa foi financiada pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, Processo FAPESP 2013/12979-1. A pesquisa é de caráter acadêmico e não está vinculada à demanda de empresa farmacêutica ou operadora de sistema privado de saúde.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE GRÁFICOS

1 INTRODUÇÃO.....	2
1.1 Revisão da literatura.....	5
1.1.1 A artrite reumatoide.....	5
1.1.2 O tratamento medicamentoso e monitoramento da artrite reumatoide.....	7
1.1.3 Dados epidemiológicos da doença cardiovascular na artrite reumatoide.....	9
1.1.4 O tratamento medicamentoso da artrite reumatoide e a doença arterial coronariana.....	12
1.1.5 A mortalidade após evento cardiovascular na artrite reumatoide.....	13
1.1.6 A mortalidade na artrite reumatoide durante o curso do tratamento medicamentoso.....	14
1.1.7 Estudos de custo efetividade na artrite reumatoide.....	15
2 OBJETIVOS	18
2.1 Objetivo geral	18
2.2 Objetivos específicos	19
3 MÉTODOS.....	21
3.1 A avaliação econômica.....	21
3.1.1 Características do estudo	21
3.1.2 Coleta dos dados	21
3.1.3 Perspectiva do estudo.....	22
3.1.4 Descrição das intervenções comparadas.....	22
3.1.5 Indicadores de efetividade	23
3.1.6 Estimativa de recursos e de custos dispendidos	23
3.1.7 Modelo de Markov.....	25
3.1.8 Horizonte temporal	27

3.1.9 Taxa de desconto.....	28
3.1.10 Análise de dados	29
3.1.11 Análise de sensibilidade	29
3.1.12 Generalização dos resultados	30
3.1.13 Limitações do estudo	30
3.1.14 Valores dos parâmetros, probabilidades de transição dos estados de saúde, custo das reações infusionais e adversas, do tratamento da artrite reumatoide e do infarto agudo do miocárdio utilizados no modelo	31
3.1.15 Aspectos éticos e administrativos	33
3.1.16 Conclusões e recomendações do estudo	33
3.1.17 Conflito de interesse.....	33
3.2 Custo do tratamento medicamentoso da artrite reumatoide	34
3.3 Frequência, recursos e custos dos exames de imagem e laboratoriais obrigatórios para início e monitoramento do tratamento da artrite reumatoide.....	38
3.4 Frequência, recursos e custos da reação infusional do tratamento medicamentoso do anti-TNF	42
3.5 Frequência, recursos e custos da reação adversa do tratamento medicamentoso com DMARDS	43
3.6 Frequência, recursos e custos da reação adversa do tratamento medicamentoso com anti-TNF	47
3.7 Procedimentos, recursos e custos do tratamento clínico e de intervenção do evento coronariano isquêmico agudo.....	50
4 RESULTADOS	53
4.1 Evento coronariano isquêmico agudo.....	53
4.1.1 Análise de sensibilidade univariada	57
4.1.2 Análise de sensibilidade multivariada	62
4.2 Óbito cardiovascular	64
4.2.1 Análise de sensibilidade univariada	68
4.2.2 Análise de sensibilidade multivariada	73
5 DISCUSSÃO.....	77
6 CONCLUSÕES.....	83
7 ANEXOS.....	85
7.1 Anexo A - Artigo submetido e publicado na Revista Brasileira de Reumatologia.....	85

7.2 Anexo B - Artigo submetido e aceito para publicação na Revista Brasileira de Reumatologia	86
7.3 Anexo C - Artigo submetido e sob avaliação dos editores da Arthritis Care and Research.....	87
7.4 Anexo D - Declaração do comitê de ética em pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - FMUSP	88
8 REFERÊNCIAS	90

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABA	Abatacepte
ADA	Adalimumabe
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ACP	Angioplastia Coronariana Percutânea
Anti CCP	Anticorpo Anti-peptídeo Citrulinado Cíclico
Anti –TNF	Anticorpo Bloqueador do Fator de Necrose Tumoral Alfa
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
AR	Artrite Reumatoide
ABORLCCF	Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial
AMB	Associação Médica Brasileira
AIH	Autorização de Internação Hospitalar
AZA	Azatioprina
CV	Cardiovascular
CERT	Certolizumabe
CF	Ciclofosfamida
CS	Ciclosporina
CDAI	<i>Clinical Disease Activity Index</i>
CRM	Cirurgia de Revascularização do Miocárdio
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
Cp	Comprimido
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DOU	Diário Oficial da União
DFC	Difosfato de Cloroquina
DAS 28	<i>Disease Activity Score 28</i>
DMARDs	Drogas Modificadoras da Artrite Reumatoide
DCV	Doença Cardiovascular

DMCD	Drogas Sintéticas Modificadoras do Curso da Doença
ETA	Etarnecepte
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
FR	Fator Reumatoide
GOL	Golimumabe
HAQ	<i>Health Assessment Questionnaire</i>
HCQ	Hidroxicloroquina
ICAD	Índices Compostos de Atividade de Doença
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IFX	Infliximabe
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
Kg	Quilograma
LEF	Leflunomida
MTX	Metotrexato
MS	Ministério da Saúde
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
QALY	<i>Quality-Adjusted Life Years</i>
PCR	Proteína C Reativa
PCDT	Protocolo Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
RR	Risco Relativo
RTX	Rituximabe
SDAI	Índice Simplificado de Atividade de Doença
SCA	Síndrome Coronariana Aguda
SES/SC	Secretaria Estadual de Saúde do Estado de Santa Catarina
SIA/SUS	Sistema de Informação Ambulatorial do Sistema Único de Saúde
SIH/SUS	Sistema de Informação Hospitalar do Sistema Único de Saúde
SIM/SUS	Sistema de Informação de Mortalidade

SIGTAP	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do Sistema Único de Saúde
SUS	Sistema Único de Saúde
SBPT	Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia
SBR	Sociedade Brasileira de Reumatologia
SSZ	Sulfassalazina
TGO	Aminotransferase de Aspartate
TGP	Aminotransferase de alanine
TOCI	Tocilizumabe
USP	Universidade de São Paulo
VHS	Velocidade de Hemossedimentação

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Fluxograma de tratamento medicamentoso da artrite reumatoide recomendado pela Sociedade Brasileira de Reumatologia 2012.	8
Figura 2 -	A taxa de incidência de evento cardiovascular por 1000 pessoas-ano (intervalo de confiança de 95%) dos pacientes com artrite reumatoide do estudo CORRONA entre 2002 a 2006.	10
Figura 3 -	Modelo evolutivo da artrite reumatoide considerando evento coronariano isquêmico agudo e óbito	25
Figura 4 -	Probabilidades de transição dos estados de saúde, custo das reações adversas, tratamento da artrite reumatoide e infarto agudo do miocárdio utilizados no modelo no ano de 2015 no Brasil.	32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Prevalência de pacientes com artrite reumatoide em remissão nos primeiros 6 meses de tratamento medicamentoso com DMARDs de acordo com o DAS 28.	11
Tabela 2 -	Prevalência de pacientes com artrite reumatoide em remissão nos primeiros 6 meses de tratamento medicamentoso com anti-TNF de acordo com o DAS 28.	11
Tabela 3 -	Probabilidade de transição dos estados de saúde após os 6 primeiros meses de tratamento medicamentoso.	26
Tabela 4 -	Custo unitário em reais dos medicamentos utilizados para o tratamento com drogas modificadoras da artrite reumatoide pelo Sistema Único de Saúde no ano de 2015.....	35
Tabela 5 -	Custo do primeiro trimestre em reais do medicamento utilizado para o tratamento em monoterapia da artrite reumatoide pelo Sistema Único de Saúde no ano de 2015.....	36
Tabela 6 -	Custo do segundo trimestre em reais dos medicamentos utilizados para o tratamento em terapia combinada da artrite reumatoide pelo Sistema Único de Saúde no ano de 2015.	36
Tabela 7 -	Custo semestral em reais do medicamento utilizado para o tratamento em monoterapia da artrite reumatoide pelo Sistema Único de Saúde no ano de 2015.....	37
Tabela 8 -	Custo a partir do segundo semestre em reais dos medicamentos utilizados para o tratamento em terapia combinada da artrite reumatoide pelo Sistema Único de Saúde no ano de 2015.	37
Tabela 9 -	Custo semestral em reais dos medicamentos utilizados para o tratamento em monoterapia ou terapia combinada de anti-TNF e DMARD para artrite reumatoide pelo Sistema Único de Saúde no ano de 2015.....	38

Tabela 10 -	Código, descrição e custo em reais dos procedimentos de imagem e laboratoriais para início do tratamento medicamentoso com DMARDs para artrite reumatoide de acordo com SIGTAP no ano de 2015.....	39
Tabela 11 -	Código, descrição e custo em reais dos procedimentos de imagem e laboratoriais para início do tratamento medicamentoso com anti-TNF para artrite reumatoide de acordo com SIGTAP no ano de 2015.....	40
Tabela 12 -	Código, descrição e custo em reais do procedimento clínico laboratorial do monitoramento do tratamento de artrite reumatoide de acordo com SIGTAP no ano de 2015.....	41
Tabela 13 -	Frequência, recursos e custos em reais da reação infusional do tratamento medicamentoso com anti-TNF na artrite reumatoide no ano de 2015.....	43
Tabela 14 -	Frequência de reação adversa do tratamento medicamentoso com DMARDs na artrite reumatoide e custos em reais do tratamento ambulatorial de acordo com a lista de preço da ANVISA no ano de 2015.....	45
Tabela 15 -	Código do procedimento, reação adversa ao tratamento medicamentoso com DMARDs na artrite reumatoide, e custos em reais do tratamento hospitalar de acordo com SIGTAP e AIH no ano de 2015.....	46
Tabela 16 -	Frequência de reação adversa ao tratamento medicamentoso com anti-TNF na artrite reumatoide e custos em reais do tratamento ambulatorial de acordo com a lista de preço da ANVISA no ano de 2015.....	48
Tabela 17 -	Código do procedimento, reação adversa ao tratamento medicamentoso com anti-TNF na artrite reumatoide, e custos em reais do tratamento hospitalar de acordo com SIGTAP e AIH no ano de 2015.....	49
Tabela 18 -	Código, descrição e custo em reais do procedimento hospitalar para tratamento da doença isquêmica do miocárdio de acordo com SIGTAP e AIH no ano de 2015.....	50
Tabela 19 -	Frequência de recursos utilizados para tratamento de evento coronariano isquêmico agudo de pacientes com artrite reumatoide.....	51

Tabela 20 -	Razão incremental de custo efetividade sem desconto para evento coronariano isquêmico agudo.....	53
Tabela 21 -	Razão incremental de custo efetividade com 5% de desconto para evento coronariano isquêmico agudo	54
Tabela 22 -	Razão incremental de custo efetividade com 10% de desconto para evento coronariano isquêmico agudo	54
Tabela 23 -	Variação da razão incremental de custo efetividade sem desconto para evento coronariano isquêmico agudo.....	58
Tabela 24 -	Variação da razão incremental de custo efetividade com desconto de 5% para evento coronariano isquêmico agudo.	59
Tabela 25 -	Variação da razão incremental de custo efetividade com desconto de 10% para evento coronariano isquêmico agudo.	60
Tabela 26 -	Razão incremental de custo efetividade sem desconto para óbito cardiovascular.....	64
Tabela 27 -	Razão incremental de custo efetividade com 5% de desconto para óbito cardiovascular.	64
Tabela 28 -	Razão incremental de custo efetividade com 10% de desconto para óbito cardiovascular.	65
Tabela 29 -	Variação da razão incremental de custo efetividade sem desconto para óbito cardiovascular.	69
Tabela 30 -	Variação da razão incremental de custo efetividade com 5% de desconto para óbito cardiovascular.	70
Tabela 31 -	Variação da razão incremental de custo efetividade com 10% desconto para óbito cardiovascular.	71

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 -	Variação da razão custo-efetividade incremental sem desconto dos custos utilizados no modelo (<i>input</i>) <i>versus</i> distribuição de probabilidade dos parâmetros de custo para lognormal no evento coronariano isquêmico agudo.....	55
Gráfico 2 -	Variação da razão custo-efetividade incremental com desconto de 5% dos custos utilizados no modelo (<i>input</i>) <i>versus</i> distribuição de probabilidade dos parâmetros de custo para lognormal no evento coronariano isquêmico agudo.....	55
Gráfico 3 -	Variação da razão custo-efetividade incremental com desconto de 10% dos custos utilizados no modelo (<i>input</i>) <i>versus</i> distribuição de probabilidade dos parâmetros de custo para lognormal no evento coronariano isquêmico agudo.....	56
Gráfico 4 -	Probabilidade do parâmetro para evento coronariano isquêmico agudo em uso de DMARDS (ptAB_1) <i>versus</i> distribuição de probabilidade do parâmetro para beta.....	56
Gráfico 5 -	Probabilidade do parâmetro para evento coronariano isquêmico agudo em uso de anti-TNF (ptAB_2) <i>versus</i> distribuição de probabilidade do parâmetro para beta.....	57
Gráfico 6 -	Variação da razão incremental de custo efetividade sem desconto para evento coronariano isquêmico agudo de acordo com o parâmetro (<i>input</i>) mais baixo e mais alto utilizado no modelo.	61
Gráfico 7 -	Variação da razão incremental de custo efetividade com desconto de 5% para evento coronariano isquêmico agudo de acordo com o parâmetro (<i>input</i>) mais baixo e mais alto utilizado no modelo.	61
Gráfico 8 -	Variação da razão incremental de custo efetividade com desconto de 10% para evento coronariano isquêmico agudo de acordo com o parâmetro (<i>input</i>) mais baixo e mais alto utilizado no modelo.	62

Gráfico 9 -	Razão incremental de custo efetividade sem descontos para evento coronariano isquêmico agudo de acordo com o valor do modelo.	63
Gráfico 10 -	Razão incremental de custo efetividade sem descontos para evento coronariano isquêmico agudo de acordo com o valor de disposição a pagar.	63
Gráfico 11 -	Variação da razão custo-efetividade incremental sem desconto dos custos utilizados no modelo (<i>input</i>) versus distribuição de probabilidade dos parâmetros de custo para lognormal para óbito cardiovascular.	65
Gráfico 12 -	Variação da razão custo-efetividade incremental com desconto de 5% dos custos utilizados no modelo (<i>input</i>) versus distribuição de probabilidade dos parâmetros de custo para lognormal para óbito cardiovascular.	66
Gráfico 13 -	Variação da razão custo-efetividade incremental com desconto de 10% dos custos utilizados no modelo (<i>input</i>) versus distribuição de probabilidade dos parâmetros de custo para lognormal para óbito cardiovascular.	66
Gráfico 14 -	Probabilidade do parâmetro para óbito cardiovascular em uso de DMARDS (ptAB_1) versus distribuição de probabilidade do parâmetro para beta.....	67
Gráfico 15 -	Probabilidade do parâmetro para óbito cardiovascular em uso de anti-TNF (ptAB_2) versus distribuição de probabilidade do parâmetro para beta.....	67
Gráfico 16 -	Variação da razão incremental de custo efetividade sem desconto para óbito cardiovascular de acordo com o parâmetro (<i>input</i>) mais baixo e mais alto utilizado no modelo.....	72
Gráfico 17 -	Variação da razão incremental de custo efetividade com desconto de 5% para óbito cardiovascular de acordo com o parâmetro (<i>input</i>) mais baixo e mais alto utilizado no modelo.....	72
Gráfico 18 -	Variação da razão incremental de custo efetividade com desconto de 10% para óbito cardiovascular de acordo com o parâmetro (<i>input</i>) mais baixo e mais alto utilizado no modelo.....	73

Gráfico 19 -	Razão incremental de custo efetividade sem descontos para óbito cardiovascular de acordo com o valor do modelo.....	74
Gráfico 20 -	Razão incremental de custo efetividade sem descontos para óbito cardiovascular de acordo com o valor de disposição a pagar.	74

RESUMO

Gomes KSR. *Impacto dos medicamentos imunobiológicos e da doença coronariana evolução de pacientes com artrite reumatoide: uma análise de custo-efetividade* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

Introdução: Estudos epidemiológicos têm estabelecido que a artrite reumatoide está associada com um aumento de doença cardiovascular. A avaliação de anti-TNF sobre a redução do risco de infarto agudo do miocárdio e óbito por causa cardiovascular tem demonstrado resultados promissores. A avaliação econômica para esses desfechos ainda não está estabelecida. **Objetivo:** Realizar uma análise de custo efetividade de anti-TNF *versus* Dmards para evitar um caso novo de morbidade e óbito cardiovascular na artrite reumatoide. **Método:** Foi realizada uma análise de custo efetividade por meio do modelo de Markov, ciclo de transição de 6 meses e horizonte temporal de 30 anos sob perspectiva do sistema público de saúde do Brasil mensurado pela razão de custo efetividade incremental. Custo em Reais no ano de 2015 e efetividade em evitar um caso novo de doença coronariana isquêmica aguda e óbito cardiovascular. **Resultados:** O custo médio em 30 anos de Dmards e anti-TNF foi de R\$ 14.291.105,28 e R\$ 96.151.873,86, respectivamente. A efetividade incremental para doença arterial coronariana foi de 2,69 e consequente razão incremental de custo efetividade de R\$ 30.527.502,27, enquanto para óbito cardiovascular a efetividade incremental foi de 1,33 casos evitados e uma razão incremental de custo efetividade de R\$ 61.634.231,69. A análise univariada identificou que o parâmetro de maior impacto na razão incremental de custo efetividade de ambos os desfechos foi o medicamento anti-TNF. A análise de sensibilidade estabeleceu que, para atingir o valor de disposição a pagar por semestre para evitar um infarto agudo do miocárdio, o custo médio do anti-TNF deveria ser de R\$ 1.337,47 ou diferença de incidência entre as estratégias de 0,032. Ainda, para evitar um óbito cardiovascular, o custo médio deveria ser de R\$ 954,22 ou diferença de incidência de 0,071. Todas as análises realizadas estabeleceram uma relação desfavorável da estratégia do tratamento medicamentoso com anti-TNF. **Conclusão:** Os achados da análise de custo efetividade entre pacientes com artrite reumatoide para desfecho cardiovascular quando comparada a estratégia de tratamento medicamentoso de anti-TNF em relação à estratégia dominante

com Dmards após os 6 primeiros meses de exposição aos medicamentos apontaram para uma relação desfavorável, ultrapassando o valor de disposição a pagar recomendado pelo Ministério da Saúde do Brasil no ano de 2015.

Descritores: artrite reumatoide; doenças cardiovasculares; infarto do miocárdio; óbito; avaliação de custo-efetividade; anti fator de necrose tumoral; drogas anti-reumáticas modificadoras de doença.

ABSTRACT

Gomes KSR. *Impact of immunobiological drugs and coronary disease evolution of patients with rheumatoid arthritis: a cost-effectiveness analysis* [Thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2017.

Introduction: Epidemiological studies have established that rheumatoid arthritis is associated with an increase in cardiovascular disease. The evaluation of anti-TNF on the reduction of the risk of acute myocardial infarction and death due to cardiovascular causes has shown promising results. The economic evaluation for these outcomes is not yet established.

Objective: To perform a cost-effectiveness analysis of anti-TNF versus Dmards to avoid a new case of cardiovascular morbidity and death in rheumatoid arthritis.

Method: A cost effectiveness analysis was performed using the Markov model, a 6-month transition cycle and a 30-year time horizon under the perspective of the Brazilian public health system measured by the incremental cost-effectiveness ratio. Cost in Reais in the year 2015 and effectiveness in avoiding a new case of acute ischemic coronary disease and cardiovascular death.

Results: The average cost in 30 years of Dmards and anti-TNF was R\$ 14,291,105.28 and R\$ 96,151,873.86, respectively. The incremental effectiveness for coronary artery disease was 2.69 and a consequent incremental cost-effectiveness ratio of R\$ 30,527,502.27, while for cardiovascular death, incremental effectiveness was 1.33 cases avoided and an incremental cost-effectiveness ratio of R\$ 61,634,231.69. The univariate analysis identified that the parameter of greatest impact in the incremental cost-effectiveness ratio of both outcomes was the anti-TNF drug. The sensitivity analysis established that the average cost of anti-TNF should be R\$ 1,337.47 or incidence difference between strategies of 0.032 in order to reach the amount of willingness to pay per semester to avoid an acute myocardial infarction. Also, to avoid a cardiovascular death, the average cost should be R\$ 954.22 or incidence difference of 0.071. All the analyzes carried out established an unfavorable relationship of the drug treatment strategy with anti-TNF. **Conclusions:** The findings of the cost-effectiveness economic analysis among individuals with rheumatoid arthritis for cardiovascular outcome when compared to the strategy of anti-TNF drug treatment compared to the dominant strategy with Dmards after the first 6 months of drug exposure pointed to an unfavorable relationship, surpassing

the amount of willingness to pay recommended by the Ministry of Health of Brazil in the year 2015.

Descriptors: arthritis, rheumatoid; cardiovascular diseases; myocardial infarction; death; cost-effectiveness evaluation; anti tumor necrosis factor; disease-modifying antirheumatic drugs.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória sistêmica que afeta articulações sinoviais, os pulmões e o coração, entre outros órgãos. Os vasos podem ser acometidos por processo inflamatório de natureza imunológica ou por aterosclerose¹⁻³. A doença é de natureza progressiva, com danos osteoarticulares, declínio da capacidade funcional e mortalidade prematura. Além disso, tem uma severa consequência econômica, incluindo custo direto de cuidado médico, hospitalar e medicamentoso, custos indiretos de incapacidade laboral, interferência na vida social e custos intangíveis, como dor, fadiga, perda da autonomia e distúrbios psicológicos. Novas propostas para tratamento, que incluem intervenção mais rápida e agressiva, combinação de drogas, e inovações medicamentosas são necessárias para diminuir os danos a longo prazo⁴.

O interesse em estimar as consequências econômicas das novas terapêuticas surgiu a partir da perspectiva da relação entre o alto custo do medicamento, e os benefícios clínicos diretos e indiretos obtidos, e, consequentemente, o impacto sobre o sistema de saúde⁵.

No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) disponibiliza para tratamento da artrite reumatoide, tanto drogas modificadoras da artrite reumatoide (DMARDs) (metotrexato, cloroquina, hidroxicloroquina, sulfassalazina, ciclosporina, azatioprina e leflunomida), quanto agentes imunobiológicos bloqueadores do fator de necrose tumoral alfa (anti-TNF alfa), inicialmente, o infliximabe desde 2002 com posterior acréscimo de adalimumabe e etanercepte a partir de 2006. As portarias do ano de 2002 e 2006 do Ministério da Saúde estabelecem como pré-condição para o fornecimento de medicamentos anti-TNF que o paciente tenha feito uso, sem sucesso, de, pelo menos, duas combinações de DMARDs⁶. Mais recentemente, novos agentes imunobiológicos com mecanismos de ação diferentes foram incluídos na lista de medicamentos oferecidos para o tratamento da AR⁷.

Apesar de o aumento do número de drogas efetivas recentemente disponíveis para o tratamento da doença, permanece a redução na expectativa de vida de cinco a dez anos^{8,9}. A taxa de mortalidade é de 1,5 a 1,6 vezes mais elevada do que na população geral, com padrões semelhantes após os 60 anos de idade¹⁰. Os fatores prognósticos de natureza sistêmica e funcional bem como as comorbidades são os mais importantes preditores de morte prematura¹¹, principalmente os eventos cardiovasculares, que ocorre na AR independentemente dos fatores de risco tradicionais para as doenças cardiovasculares (DCV)¹².

Mais da metade das mortes prematuras são atribuídas à DCV. Há também um aumento de risco de doenças cardíacas isquêmicas não fatais¹³. Dentre as morbidades cardiovasculares, o infarto agudo do miocárdio destaca-se como sendo a de maior incidência¹⁴. Os fatores de risco cardiovasculares tradicionais que incluem o aumento da idade, sexo masculino, sedentarismo, tabagismo, dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus e história familiar positiva não são suficientes para explicar o excesso de eventos cardíacos¹³.

Outros dados demonstram que os marcadores de gravidade, em especial no início do quadro clínico, fatores de mau prognóstico, persistente atividade inflamatória no curso da doença e algumas medicações utilizadas na terapêutica, como glicocorticoides e anti-inflamatórios não esteroides, também não justificam o risco excessivo observado¹⁵.

A doença arterial coronariana que acomete o paciente com AR é muitas vezes silenciosa, e não é raro o diagnóstico só ser realizado por ocasião de um evento agudo¹⁶. Isto poderia estar relacionado à menor mobilidade, devido à doença articular, vista nestes pacientes, o que não permitiria ao paciente realizar esforço que desencadeasse angina pectoris¹⁷.

Além dos fatores de risco cardiovascular tradicionais, a inflamação sistêmica crônica tem demonstrado ser um fator de risco crucial no desenvolvimento precoce da aterosclerose, progressão da disfunção endotelial, a ruptura da placa e formação do trombo¹⁸. Há evidência de que a terapêutica com DMARDs pode melhorar a morbidade da doença, embora a

sobrevida não tenha melhorado com a mesma intensidade como aconteceu com a população geral nas últimas décadas¹⁰. Assim, a maior redução da atividade inflamatória proposta com agentes imunobiológicos deveria, pelo menos em parte, reduzir o risco de eventos cardiovasculares¹⁹. A partir dos registros de dados de intervenções terapêuticas com anti-TNF alfa, coordenado pela Sociedade Inglesa de Reumatologia, observou-se que o risco de infarto agudo do miocárdio é muito reduzido nos pacientes que têm a atividade inflamatória controlada²⁰.

Por outro lado, a artrite reumatoide tem um impacto econômico que é desproporcional a sua prevalência na população. O alto custo do manejo da doença tem levado a um aumento no número de estudo na avaliação econômica de intervenção que atrasem ou previnam a incapacidade, redução da morbidade e da mortalidade. Recentemente, o desenvolvimento de modelos de análise de decisão na AR tem ajudado a predizer o provável valor de custo-efetividade de novas intervenções terapêuticas medicamentosas²¹⁻²³.

A análise de custo-efetividade é uma das metodologias de síntese da informação utilizada na avaliação de tecnologias de saúde. Essa avaliação microeconômica faz a análise comparativa de propostas alternativas de intervenção tanto em termos de custos como de consequências clínicas^{24,25}. As consequências das estratégias alternativas sob comparação geralmente se referem a um único ou a poucos efeitos de saúde de interesse, que é atingido em diferentes graus pelas opções comparadas e é medido em unidades naturais como, por exemplo, número de infartos agudos do miocárdio evitados, sendo os custos das alternativas medidos em unidades monetárias²⁶.

Apesar da expectativa promissora da estratégia terapêutica com agentes imunobiológicos na redução do risco de evento de cardiovascular, poucos estudos têm investigado o impacto da doença coronária isquêmica e óbito cardiovascular na avaliação de custo-efetividade da artrite reumatoide tratada com esses agentes imunobiológicos anti-TNF, especialmente no Brasil.

1.1 Revisão da literatura

1.1.1 A artrite reumatoide

A AR é uma doença autoimune inflamatória sistêmica de etiologia desconhecida, caracterizada pelo comprometimento da membrana sinovial das articulações periféricas. A característica principal da AR é o acometimento poliarticular, simétrico das pequenas e das grandes articulações, com maior frequência de envolvimento das mãos e dos pés, que pode levar à deformidade e destruição das articulações, em virtude de erosões ósseas e da cartilagem articular. O caráter crônico e destrutivo da doença pode levar à importante limitação funcional, com perda de capacidade laboral e da qualidade de vida, a menos que o diagnóstico seja feito em fase inicial da doença e o tratamento determine melhora clínica. Os indivíduos com AR avançada podem apresentar menor sobrevida, o que confirma a gravidade dessa doença^{8,27}. Além do envolvimento articular, quando envolve outros órgãos, a morbidade e a mortalidade da doença são maiores, podendo diminuir a expectativa de vida⁸. Esta pode ser reduzida entre 6-7 anos em pacientes com AR inicial (menos de 1 ano de doença) quando comparada a 8-10 anos entre os pacientes com AR estabelecida, variando conforme o gênero, sendo maior entre as mulheres⁹. Em países desenvolvidos, a média de idade do óbito é de 75,5 anos na Austrália e de 74,9 anos na Inglaterra^{9,28}.

A prevalência da AR é estimada em 0,5% a 1% da população mundial adulta, com predomínio de duas a três vezes maior em mulheres⁸. A AR apresenta maior incidência entre 30 a 50 anos de idade, variando de 5 a 50 casos para cada 100.000 adultos em países desenvolvidos e sua prevalência aumenta com a idade^{8,27,29}.

Entretanto, estima-se que a frequência da AR varia de acordo com o método utilizado para determinar sua presença. A prevalência varia geograficamente, sendo mais comum no norte da Europa e na América do Norte em comparação com as demais partes do mundo em

desenvolvimento. Estas variações são indicativos de risco genético e exposição ambiental diferentes, como, por exemplo, o tabagismo²⁹. No Brasil, há dois estudos de prevalência: o primeiro aponta uma variação de 0,2 a 1% conforme a região do país; o outro estabelece prevalência de 0,46%^{30,31}.

Os critérios diagnósticos adotados pelo Consenso Brasileiro no Diagnóstico e Tratamento da AR da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) são baseados nos critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia de 1987 (*American College of Rheumatology – ACR*), e dependem da associação de sintomas e sinais clínicos, achados laboratoriais e radiográficos⁸.

O curso da doença apresenta três pontos fundamentais para sua compreensão: 1) primeiro é o impacto da inflamação das articulações; a extensão e a gravidade destas alterações inflamatórias varia, dependendo de fatores causados pela própria doença e pelo impacto de drogas antirreumáticas; 2) o segundo ponto é o efeito da AR sobre a saúde geral, incluindo a doença extra-articular e comorbidades; 3) o terceiro aspecto é o efeito das lesões articulares e suas consequências. Estes diferentes aspectos da AR combinados podem levar à incapacidade e reduzir a qualidade de vida³².

A descrição clínica clássica do curso da AR apresenta-se de três formas gerais. A monocíclica que ocorre em, aproximadamente, 20% dos casos, com episódio de artrite seguido por intervalo variável de tempo de remissão, que pode durar por mais de 12 meses. Como estes pacientes entram em remissão prolongada, raramente permanecem sob vigilância médica e a maioria dos estudos, especialmente os de remissão, acaba por não incluir esta parcela de pacientes^{32,33}. A policíclica ocorre na maioria dos indivíduos, 70% dos casos, em que há uma progressão variável, com flutuações de remissão e atividade inflamatória da doença. Finalmente, a forma persistente, incomum, representada por 10% dos casos, de difícil controle do ponto de vista da atividade inflamatória, com frequentes manifestações extra-articulares, acúmulo de fatores de mau prognóstico,

que pode, muitas vezes, ser fatal^{32,33}. Da mesma forma, um estudo transversal com 55 reumatologistas brasileiros entrevistados no ano de 2007, totalizando informações de 521 pacientes com AR, indica que 10% dos casos apresentam uma doença severa³⁴.

1.1.2 O tratamento medicamentoso e monitoramento da artrite reumatoide

O tratamento medicamentoso da AR é estabelecido conforme Consenso Brasileiro elaborado pela SBR no ano de 2012. As medicações utilizadas são classificadas da seguinte forma: 1) drogas sintéticas modificadoras do curso da doença – DMCD (em Inglês, *disease modifying antirheumatic drugs* – DMARDs), que incluem metotrexato (MTX), difosfato de cloroquina (DFC), hidroxicloroquina (HCQ), sulfassalazina (SSZ) e leflunomida (LEF); 2) drogas imunossupressoras – ciclosporina (CP), azatioprina (AZA) e ciclofosfamida (CF) e 3) drogas imunobiológicas modificadoras do curso da doença definidas em: a) bloqueadores de fator de necrose tumoral alfa – infliximabe (IFX), adalimumabe (ADA), etanercepte (ETA), golimumabe (GOL) e certolizumabe (CERT); b) moduladores de coestimulação – abatacepte (ABA); c) depletor de células B – rituximabe (RTX); e d) bloqueador de receptor de interleucina 6 – tocilizumabe (TOCI)²⁷.

No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) disponibiliza para tratamento da artrite reumatoide tanto drogas modificadoras da artrite reumatoide quanto agentes imunobiológicos bloqueadores do fator de necrose tumoral alfa (anti-TNF), inicialmente o infliximabe desde 2002 com posterior acréscimo de adalimumabe e etanercepte a partir de 2006. As portarias do ano de 2002 e 2006 do Ministério da Saúde estabelecem como pré-condição para o fornecimento de medicamentos anti-TNF que o paciente tenha feito uso, sem sucesso, de, pelo menos, duas combinações de DMARDs⁶. No ano de 2014, os demais agentes imunobiológicos foram incluídos⁷. A sequência terapêutica recomendada para o tratamento em monoterapia ou combinação de drogas conforme a SBR 2012 (Figura 1):

Figura 1 - Fluxograma de tratamento medicamentoso da artrite reumatoide recomendado pela Sociedade Brasileira de Reumatologia 2012. MTX = metotrexato; AINH = anti-inflamatórios não hormonais; ABAT = abatacepte; DMCD = drogas modificadoras do curso de doença; TOCI = tocilizumabe; RTX = rituximabe; ICAD = índices compostos de atividade de doença. Adaptado do consenso brasileiro para tratamento da artrite reumatoide 2012.

Os parâmetros de monitoramento foram criados e validados, e são denominados índices compostos de atividade de doença (ICAD) constituídos pelo índice de atividade de doença – DAS 28 (em Inglês, *disease activity score 28*), o índice simplificado de atividade de doença – SDAI (do Inglês, *simplified disease activity index*) e o índice clínico de atividade de doença –

CDAI (do Inglês, *Clinical Disease Activity Index*), realizados por meio de uma combinação de contagem articular simplificada, de 28 articulações (interfalangeanas proximais, metacarpofalangeanas, punhos, cotovelos, ombros e joelhos, bilateralmente), provas laboratoriais de atividade inflamatória da VHS e da PCR, avaliação global de saúde determinado pelo paciente, e avaliação de atividade de doença determinada pelo paciente e pelo médico. Existe uma boa correlação entre os ICAD e qualquer um deles pode ser utilizado. O objetivo, independente do ICAD praticado, é manter o paciente em remissão ou, se isto não for possível, em baixa atividade de doença, porque isto apresenta menor progressão radiológica e melhor evolução funcional^{8,35,36}.

1.1.3 Dados epidemiológicos da doença cardiovascular na artrite reumatoide

O maior número de eventos isquêmicos cardíacos em pacientes com AR não é inteiramente explicado somente pela presença de fatores de risco cardiovasculares tradicionais^{15,37}. Dados consistentes da literatura estabelecem uma relação de potencialidade dos fatores de risco cardiovasculares tradicionais e marcadores de severidade da doença tanto isolados, mas, especialmente, quando ambos estão presentes no início da doença¹⁵. A figura (Figura 2) abaixo adaptada do estudo de Solomon *et al.*, referente ao estudo de registro dos Estados Unidos chamado CORRONA, demonstra um aumento progressivo da taxa de incidência de evento cardiovascular quando ocorreu o acúmulo destes dois fatores¹⁵. Os fatores de risco tradicionais incluídos no modelo final foram diabetes melittus, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, tabagismo, história cardiovascular prévia, história familiar cardiovascular prematura (menor do que 50 anos), idade maior ou igual a 75 anos e sexo masculino. Os fatores de mau prognóstico foram duração maior do que 5 anos de doença, presença de erosão radiológica articulares, presença de nódulos reumatoides subcutâneos, artroplastia total prévia, avaliação da capacidade

funcional modificado – HAQ modificado (do Inglês, – *Health Assessment Questionnaire*), avaliação de atividade de doença CDAI > 22 pontos e presença de autoanticorpos.

RA factors CV risk factors	0	1	2	3+
0	N = 305 Events = 0 Person-years = 502 Rate 0 (0 – 5.98)	N = 820 Events = 5 Person-years = 1,512 Rate 3.31 (0.41 – 6.20)	N = 928 Events = 1 Person-years = 1,805 Rate 0.55 (0 – 1.64)	N = 1,410 Events = 9 Person-years = 2,946 Rate 3.06 (1.06 – 5.05)
1	N = 287 Events = 2 Person-years = 469 Rate 4.27 (0 – 10.17)	N = 803 Events = 7 Person-years = 1,422 Rate 4.92 (0.85 – 7.59)	N = 923 Events = 5 Person-years = 1,684 Rate 2.97 (0.37 – 5.57)	N = 1,613 Events = 12 Person-years = 3,315 Rate 3.62 (1.58 – 5.67)
2+	N = 200 Events = 1 Person-years = 264 Rate 3.80 (0 – 11.22)	N = 632 Events = 4 Person-years = 1,013 Rate 3.95 (0.09 – 7.81)	N = 754 Events = 10 Person-years = 1,222 Rate 8.18 (3.13 – 13.24)	N = 1,481 Events = 20 Person-years = 2,678 Rate 7.47 (4.21 – 10.73)

Figura 2 - A taxa de incidência de evento cardiovascular por 1000 pessoas-ano (intervalo de confiança de 95%) dos pacientes com artrite reumatoide do estudo CORRONA entre 2002 a 2006.

Por fim, o último fator que pode estar associado à maior incidência de IAM na AR é a atividade inflamatória. Um estudo de coorte realizado na Suécia, incluindo pacientes que apresentaram diagnóstico de AR entre os anos 1996 a 2011, foi realizado para avaliar o efeito da atividade de doença no risco do primeiro episódio de síndrome coronariana aguda (SCA) mensurado pelo DAS 28. Durante o primeiro ano de doença, a alta atividade de doença foi associada com um aumento do risco de SCA. Quando a atividade de doença foi avaliada no período total de seguimento, uma associação entre alta atividade de doença e SCA permaneceu³⁸. O evento cardiovascular na AR inicial (menos de 12 meses de sintomas até o diagnóstico) pode ser explicado pela influência da atividade de doença conforme dados de estudo de coorte dos pacientes acompanhados por 5 anos. Após análise ajustada, o impacto da alta atividade de doença e o tempo de exposição estabelecido pelo DAS 28, especialmente influenciado pelo componente VHS no início da doença, são fatores de risco independente para o aumento do risco de evento cardíaco isquêmico³⁹.

As Tabelas 1 e 2 abaixo referem-se aos dados de efetividade, publicados em estudos observacionais, para os 6 primeiros meses de tratamento medicamentoso para AR com DMARDs ou anti-TNF. Os dados demonstram valores de remissão muito similares entre as duas estratégias de tratamento, o que pode anular ou diminuir o efeito da atividade de doença na fase inicial ser um fator relevante para evitar um IAM logo após utilizá-los.

Tabela 1 - Prevalência de pacientes com artrite reumatoide em remissão nos primeiros 6 meses de tratamento medicamentoso com DMARDs de acordo com o DAS 28.

Medicamento	DAS 28 < 2,6	Amostra (%)	Referência
DMARDs monoterapia ou associação com Dmards	12,7%	968 (32,3)	40
	12,9%	129 (4,3)	41
	32,5 a 44,7%	1.102 (36,7)	42
	47%	491 (16,4)	43
	51%	307 (10,3)	
	Valor mediano 31,8%	2.997 (100)	44

Tabela 2 - Prevalência de pacientes com artrite reumatoide em remissão nos primeiros 6 meses de tratamento medicamentoso com anti-TNF de acordo com o DAS 28.

Medicamento	DAS 28 < 2,6	Amostra (%)	Referência
Anti-TNF monoterapia ou associação com Dmards	8,60%	2879 (16,3)	45
	11 A 12 %	2711 (15,4)	46
	13 A 16 %	1208 (6,8)	47
	16 A 18 %	1565 (8,8)	48
	18 A 28,7 %	429 (2,4)	49
	19 a 23 %	70 (0,5)	50
	21 A 32 %	2326 (13,2)	51
	23,40%	628 (3,5)	52
	24 A 36 %	1257 (7,2)	53
	25%	100 (0,6)	54
	25 a 48%	68 (0,4)	55
	25,2 A 28,4 %	1475 (8,4)	56
	26,90%	1531 (8,7)	57

29,90%	1005 (5,7)	58
30,10%	273 (1,6)	59
51,80%	80 (0,5)	
Valor mediano		60
30,2%	17.605 (100)	

1.1.4 O tratamento medicamentoso da artrite reumatoide e a doença arterial coronariana

A AR está associada a um aumento do risco de DCV⁶¹. O risco de morbidade por infarto agudo do miocárdio (IAM) é o dobro do que na população geral⁶². O interesse em observar o efeito das drogas antirreumáticas na resposta inflamatória e sua relação com risco cardiovascular surge a partir de observações da associação entre o uso de metotrexato (o medicamento base no tratamento da doença) e a redução de risco cardiovascular (CV) na AR⁶³. A ação cardioprotetora é incerta, mas pode ocorrer pela redução da inflamação sistêmica dos níveis de PCR, interleucina 6 e fator de necrose tumoral alfa, e pelo efeito direto de alguns mecanismos celulares que levam à aterosclerose. As evidências apontam este mesmo efeito protetor quando o metotrexato (MTX) é utilizado em baixas doses na população sem AR. Com tratamento mais precoce da doença com MTX, é possível que possa haver uma mudança do risco cardiovascular a longo prazo⁶⁴. Além da exposição ao MTX de forma isolada, o tratamento combinado de DMARDs está associado a uma significativa redução do risco cardiovascular com razão de chance (do Inglês, - *Odds Ratio* – OR); OR:0,16 com MTX somente, OR:0,20 com MTX e SSZ; e OR:0,20 com MTX, SSZ, HCQ⁴⁴. Dados de uma metanálise realizada com o objetivo de avaliar o efeito cardiovascular na AR incluindo metotrexato como representante dos DMARDs e anti-TNF, por parte dos imunobiológicos, revela uma redução do risco relativo para IAM na ordem de 19% para o primeiro e de 41% para o segundo⁶⁵.

Há estudos indicando que o medicamento anti-TNF reduz o risco de evento cardiovascular e isto pode estar relacionado ao tempo de uso da droga⁶⁶⁻⁶⁸. A taxa de sobrevivência dos pacientes em uso ativo de anti-TNF alfa livre de síndrome coronariana aguda (SCA), quando comparado aos pacientes que nunca usaram biológico, demonstram uma crescente diferença com o avançar do tempo. Nos dois primeiros anos, os pacientes que utilizaram anti-TNF apresentaram uma taxa de SCA de 1,75 contra 2,67 dos que nunca usaram biológico; no quarto ano, a taxa para anti-TNF foi de 1,30 contra 2,54 dos indivíduos que nunca usaram; no sexto ano, a taxa de anti-TNF foi de 1,73 e a dos que nunca usaram foi de 2,14 e, no oitavo ano a taxa dos pacientes que utilizaram anti-TNF foi de 1,71 comparado à maior taxa de 5,31 dos que não usaram. Ainda, a taxa de incidência por pessoa-ano para SCA entre os pacientes em acompanhamento por 8 anos foi de 2,86 entre usuários de anti-TNF e de 2,94 entre os pacientes que não usaram anti-TNF. Outro fator relevante além da ação do medicamento imunobiológico foi que o tempo de exposição pode influenciar também desfecho isquêmico coronariano. Quando o uso for menor ou igual a 16 meses, o risco relativo (RR) para incidência de SCA é de 0,42, enquanto a exposição maior do que 16 meses determina um RR de 0,18⁶³. Em contrapartida, alguns medicamentos utilizados para alívio da dor articular, como, por exemplo, o glicocorticoide, aumenta em 41% o risco relativo de IAM e o anti-inflamatório não esteroide em 13%⁶⁵.

1.1.5 A mortalidade após evento cardiovascular na artrite reumatoide

Um estudo realizado em Victoria, Austrália, entre 2001 a 2003, envolvendo 29.924 pacientes, 359 (1,2%) com AR apresentaram o primeiro evento agudo cardiovascular, definido por infarto agudo do miocárdio, a taxa de mortalidade cardiovascular em 30 dias é de 21,3%, maior comparativamente à população geral, que é de 10,5%, sendo a razão de chance de 1,9. Além disso, a taxa de mortalidade por todas as causas após

30 dias do IAM é de 22,7%, sendo a razão de chance de 1,8 após análise ajustada para sexo, idade, fatores de risco cardiovascular e tipo de tratamento cardíaco realizado⁶⁹.

Em consonância com os dados de elevada mortalidade após primeiro infarto agudo do miocárdio, estudo realizado na Suécia envolvendo pacientes com AR, entre os anos de 1995 a 2006, apresentou taxa de mortalidade de 16,3%⁷⁰. Ainda, um estudo de coorte incluindo 1010 indivíduos com AR na Inglaterra entre 1981 e 1996 que foram acompanhados até 2002 demonstrou que a DCV foi a mais comum causa de morte com 22,5% do total, sendo a doença isquêmica do coração responsável por 26% e o IAM por 15%²⁸.

Entretanto, outro estudo mostra que a mortalidade por IAM tornou-se comparável à população geral. Um estudo de prevalência incluindo 1.112.676 indivíduos que apresentaram IAM realizado entre os anos de 2003 a 2005 nos Estados Unidos, 13.029 (1,2%) tinham o diagnóstico de AR. Dentre estes, 732 (5,6%) apresentaram óbito intra-hospitalar quando comparado a 77.202 (7%) do grupo-controle sem AR⁷¹.

Outro estudo realizado nos Estados Unidos, Minnesota, avaliou dados sobre indivíduos que tiveram IAM entre os anos de 1979 a 2009. Do volume total, 77 pacientes tinham AR, 4 (5%) deles evoluíram para óbito durante a hospitalização. A taxa de óbito após 30 dias do evento cardíaco isquêmico foi de 6%, metade da população sem AR de 12%. Porém, após 1 ano de seguimento, as taxas tornaram-se similares entre pacientes com AR 19% contra 20% dos indivíduos sem AR. A causa de óbito precoce foi, predominantemente, cardiovascular 53%⁷².

1.1.6 A mortalidade na artrite reumatoide durante o curso do tratamento medicamentoso

Uma coorte que incluiu 1240 pacientes com AR realizado nos Estados Unidos avaliou o efeito do tratamento com metotrexato sobre a mortalidade. Durante o seguimento, 191 indivíduos morreram. Os pacientes que

receberam o tratamento com metotrexato apresentam uma taxa de risco de mortalidade de 0,4 quando comparados aos pacientes que não usaram este medicamento⁷³.

Outro estudo realizado com o objetivo de avaliar o impacto da resposta do metotrexato no primeiro ano de uso sobre a mortalidade em pacientes com AR severa após média de 10 anos de seguimento revela uma taxa de mortalidade de 1,47 sem significância estatística para aqueles que apresentaram uma melhora clínica de mais de 50% quando comparado àqueles que não tiveram uma resposta ao tratamento, taxa de mortalidade de 4,11⁷⁴.

O estudo de registro da Alemanha para investigar a influência do medicamento imunobiológico e DMARD utilizado para tratamento da AR com 8908 pacientes estabeleceu uma significativa diminuição de mortalidade entre os usuários de anti-TNF, taxa de morte de 0,64, quando comparado ao metotrexato após análise ajustada para sexo e idade⁷⁵.

Contudo, no estudo de registro norte-americano, comparando a taxa mortalidade após os 6 primeiros meses de 8.656 novos usuários de DMARD com 11.857 novos usuários de anti-TNF, foram observadas 73 mortes no primeiro grupo (0,84%) e 98 mortes no segundo (0,85%)⁷⁶.

1.1.7 Estudos de custo-efetividade na artrite reumatoide

Os estudos de análise econômica realizados na artrite reumatoide apresentam de forma predominante objetivos de avaliar o impacto da doença pelos custos direto e indireto⁷⁷. Entre os custos diretos, o de maior relevância é representado pelos medicamentos imunobiológicos^{78,79}. Dessa forma, as revisões apresentam desfechos variados, como, por exemplo: estratégia de tratamento para melhor relação de custo-efetividade. Estudo realizado pelo NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) da Inglaterra aponta que o uso de imunobiológicos como primeira escolha de

tratamento medicamentoso apresenta valores acima dos recomendados pela entidade para obter um QALY^{22,23}.

A diretriz do EULAR (*European League Against Rheumatism*) após revisão sistêmica da literatura sob aspecto econômico do tratamento medicamentoso da AR determina que se mantenha a sequência de uso das drogas estabelecidas pelo consenso, pois estas são custo-efetivas para controle de atividade inflamatória de doença (DAS28), manutenção da capacidade funcional (HAQ) e melhora da qualidade de vida (QALY)².

Além de o aspecto da estratégia do tratamento medicamentoso, as publicações da análise de custo-efetividade no campo da AR apresentam objetivos vinculados de forma predominante a doença, por meio de DAS 28^{80,81}, HAQ⁸² e QALY^{83,84}, sem considerar as morbidades desencadeadas por ela como interesse de estudo. Os dados relacionados às morbidades, especialmente a cardiovascular, estão restritos à prevalência ou incidência e aos fatores associados ao desfecho de estudos transversais ou de coorte⁸⁵⁻⁸⁷.

Durante a revisão de literatura realizada para desenvolvimento do objeto do presente estudo, não foi identificado nenhum estudo relacionando o aspecto econômico do medicamento utilizado para tratamento de AR, e a morbidade e mortalidade cardiovascular. Devido à lacuna desse conhecimento, a recomendação do manejo de risco cardiovascular na artrite reumatoide (EULAR – 2015/2016) propõe estudo de intervenção de custo efetividade para redução do número de eventos CV fatal e não fatal⁸⁸.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Realizar uma avaliação econômica de custo-efetividade do uso de agente imunobiológico anti-TNF quando comparado ao uso de drogas modificadoras na artrite reumatoide, considerando a morbidade e mortalidade por evento cardiovascular.

2.2 Objetivos específicos

- Realizar uma avaliação de custo-efetividade de evento isquêmico coronariano agudo durante o uso terapêutico de agente imunobiológico anti-TNF quando comparado ao uso de drogas modificadoras na artrite reumatoide sob perspectiva do sistema público de saúde.
- Realizar uma avaliação de custo-efetividade de óbito cardiovascular durante o uso terapêutico de agente imunobiológico anti-TNF quando comparado ao uso de drogas modificadoras na artrite reumatoide sob perspectiva do sistema público de saúde.

3 MÉTODOS

3 MÉTODOS

3.1 A avaliação econômica

3.1.1 Características do estudo

O estudo foi composta por uma coorte hipotética de indivíduos portadores de artrite reumatoide conforme os critérios diagnósticos do Colégio Americano de Reumatologia de 1987, de ambos os sexos, com idade maior ou igual a 16 anos, independente da condição socioeconômica, da presença de fator de mau prognóstico, no estágio inicial de evolução da artrite reumatoide, associado ou não a comorbidades ou fatores de risco tradicionais para doença arterial coronariana, com ou sem doença autoimune reumatológica associada que tenha sofrido primeiro evento coronariano isquêmico agudo e tenha se submetido ao tratamento clínico ou procedimento de revascularização do miocárdio, cirúrgica ou percutânea, após o diagnóstico da doença; ou evoluído para o óbito após tratamento cardíaco ou óbito durante o tratamento da artrite reumatoide.

3.1.2 Coleta dos dados

Os dados utilizados no modelo foram obtidos por meio de uma revisão de artigos científicos desenvolvidos nos mais diferentes países. Desse modo, o sistema de saúde variou de acordo com o contexto local em que o estudo foi realizado, variando entre um sistema público, público-privado ou privado. A coleta de dados incluiu: o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do tratamento da AR do Ministério da Saúde (PCDTMS – Portaria SAS/MS nº 996/2015)⁸⁹, a relação nacional de medicamentos essenciais (RENAME) do MS⁹⁰, os procedimentos contidos no site do departamento de informática do SUS (DATASUS) pelo sistema de informação hospitalar (SIH/SUS)⁹¹, o sistema de gerenciamento da tabela de

procedimentos, medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP)⁹², os dados disponíveis pelo endereço eletrônico do Diário Oficial da União (DOU)⁹³⁻⁹⁵ e da secretaria estadual de saúde do estado de Santa Catarina (SES/SC)^{96,97} e a lista nacional de preços máximos de medicamentos por princípio ativo, para compras públicas, preço fábrica e preço máximo de venda ao governo elaborada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)⁹⁸.

3.1.3 Perspectiva do estudo

O contexto assistencial incluiu pacientes após 6 meses em tratamento medicamentoso para artrite reumatoide e aqueles que tinham apresentado internação hospitalar para tratamento da doença coronariana aguda ou evoluído para o óbito cardiovascular ou por outras causas após tratamento cardíaco ou durante tratamento medicamentoso da artrite reumatoide. A perspectiva da análise de custo-efetividade foi o sistema público de saúde, incluindo o custo direto aos cuidados em saúde prestados no Brasil pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

3.1.4 Descrição das intervenções comparadas

O tipo de intervenção em saúde sob estudo foi a terapêutica com agentes imunobiológicos anti-TNF para artrite reumatoide em comparação com a estratégia de referência mais utilizada e antiga composta pelos DMARDs sintéticos. Ambas as classes de medicamentos são dispensadas pelo SUS. Entre as cinco opções atualmente disponíveis, apenas as informações de três medicamentos anti-TNF foram utilizadas: infliximabe, adalimumabe e etanercepte. Estes foram escolhidos por serem as primeiras medicações biológicas disponíveis para tratamento da AR no Brasil, apresentar maior volume de informações científicas referentes ao objeto de estudo e serem os imunobiológicos de primeira escolha conforme protocolo

de dispensação do Ministério da Saúde⁸⁹, similar ao Consenso Brasileiro elaborado pela SBR no ano de 2012¹⁹.

3.1.5 Indicadores de efetividade

A efetividade dos resultados do estudo foi medida pelo número de evento coronariano isquêmico agudo que realizou tratamento clínico, cateterismo cardíaco com ou sem implantação de stent ou cirurgia de revascularização ou óbito cardiovascular após tratamento coronariano da doença isquêmica durante o tratamento da artrite reumatoide evitados em ambas as estratégias medicamentosas de avaliação. Esta medida final foi escolhida por representar a causa mais comum de morbidade e maior risco de óbito prematuro quando comparados à população geral.

3.1.6 Estimativa de recursos e de custos dispendidos

A estimativa dos custos implica três etapas: a identificação dos recursos relevantes à avaliação; a mensuração dos recursos usados; e valoração dos recursos. Como a perspectiva de análise é a do SUS, foram incluídos todos os custos diretamente envolvidos no cuidado prestado pelo sistema público de saúde.

A identificação dos recursos utilizados para exames iniciais e de rotina, e tratamento medicamentoso da artrite reumatoide relevantes à análise do estudo foi obtida pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do tratamento da AR do Ministério da Saúde (PCDTMS – Portaria SAS/MS nº 996/2015)⁸⁹, e para tratamento de reação infusional e eventos adversos no nível ambulatorial pela relação nacional de medicamentos essenciais (RENAME) do MS⁹⁰. No que se refere ao tratamento hospitalar para eventos adversos e do tratamento da doença arterial isquêmica do miocárdio, foram utilizados os procedimentos contidos no site do departamento de informática

do SUS (DATASUS) pelo sistema de informação hospitalar (SIH/SUS)⁹¹, e pelo sistema de gerenciamento da tabela de procedimentos, medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP)⁹².

A mensuração dos custos relacionados ao tratamento medicamentoso da AR foi alcançada pelos dados disponíveis pelo endereço eletrônico do Diário Oficial da União (DOU)⁹³⁻⁹⁵ e da secretaria estadual de saúde do estado de Santa Catarina (SES/SC)^{96,97}. Os custos dos exames laboratoriais e de imagem iniciais e de seguimento, as consultas médicas de especialistas, reumatologista e oftalmologista com exames específicos para avaliação durante uso de hidroxycoloroquina foram retirados do SIGTAP⁹². Para os custos consumidos no tratamento das reações infusionais do medicamento anti-TNF e para tratamento ambulatorial de eventos adversos dos medicamentos DMARDs e anti-TNF, foram utilizadas informações extraídas do site do SIGTAP⁹² e da lista nacional de preços máximos de medicamentos por princípio ativo, para compras públicas, preço fábrica e preço máximo de venda ao governo elaborada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)⁹⁸. Como que se refere ao tratamento hospitalar para eventos adversos graves e do tratamento da doença arterial isquêmica do miocárdio, foram utilizados os dados contidos no SIH/SUS⁹¹ e do SIGTAP⁹².

Todos os custos correntes e futuros de cada intervenção, apropriados para o universo temporal determinado no estudo, também foram incluídos nas análises realizadas. Sob a perspectiva do SUS, a análise foi realizada considerando o MS como um comprador de serviços de saúde. A partir da perspectiva adotada, os valores de reembolso pagos pelo SUS para os diferentes itens foram utilizados como medida de valoração dos custos. Todos os custos foram referentes ao ano de 2015.

3.1.7 Modelo de Markov

Entre os modelos de decisão, o modelo de Markov foi escolhido porque é útil para avaliar intervenções terapêuticas, pelo fato da AR trata-se de uma doença crônica não transmissível, adequado para avaliações que apresentem maior tempo entre o efeito da intervenção e o desfecho de estudo, por utilizar a proposta de avaliação de coortes, representar um modelo estático e não apresentar um número excessivo de estados de saúde^{21,99-102}. A figura abaixo representa o modelo proposto e a tabela as probabilidades de transição dos estados de saúde:

Figura 3 - Modelo evolutivo da artrite reumatoide considerando evento coronariano isquêmico agudo e óbito. IAM – Infarto agudo do miocárdio, CRM – Cirurgia de revascularização do miocárdio, ACP – Angioplastia coronariana percutânea.

Definições dos estados de saúde:

1. Estado de saúde A – artrite reumatoide em tratamento
2. Estado de saúde B – evento coronariano isquêmico agudo
3. Estado de saúde C – óbito cardiovascular
4. Estado de saúde D – óbito por outras causas

Transições dos estados de saúde:

1. Indivíduo preenche os critérios diagnósticos para artrite reumatoide.
2. O paciente realiza o tratamento medicamentoso com drogas modificadoras da artrite reumatoide ou anti-TNF.
3. O paciente, apesar do tratamento medicamentoso, pode evoluir para evento coronariano isquêmico agudo.
4. O paciente que apresentou evento coronariano isquêmico agudo pode sobreviver e retomar o tratamento da doença.
5. O paciente que apresentou evento coronariano isquêmico agudo pode evoluir para o óbito cardiovascular.
6. O paciente que apresentou evento coronariano isquêmico agudo pode evoluir para o óbito por outras causas.
7. O paciente em tratamento medicamentoso com drogas modificadoras da artrite reumatoide ou anti-TNF pode evoluir para o óbito cardiovascular.
8. O paciente em tratamento medicamentoso com drogas modificadoras da artrite reumatoide ou anti-TNF pode evoluir para o óbito por outras causas.

Tabela 3 - Probabilidade de transição dos estados de saúde após os 6 primeiros meses de tratamento medicamentoso.

Transição do estado de saúde	Probabilidade Dmards	Probabilidade Anti-TNF	Referência
Estado A => A	0,9125	0,9155	complementar
Estado A => B	0,011	0,008	Solomon et al. Am J Med, 2013
Estado A => C	0,0153	0,0153	SIM, 2014 e estudo de Blumenau
Estado A => D	0,0612	0,0612	SIM, 2014 e estudo de Blumenau
Estado B => A	0,9235	0,9235	complementar

Estado B => B	0,011	0,008	Solomon et al. Am J Med, 2013
Estado B => C	0,0070	0,0070	SIM, 2014; estudo de Blumenau e Van Doornum <i>et al.</i> Arthritis Rheum, 2006.
Estado B => D	0,0695	0,0695	SIM, 2014 e estudo de Blumenau

*SIM – sistema de informação de óbito

As limitações do modelo de Markov estão relacionadas a sua característica de “não ter memória” em relação ao estado de saúde com que o paciente se encontrava anteriormente e a quantidade de tempo que permanecia naquele estado. Este estudo não utilizou o recurso de adicionar memória ao modelo, isto é, não adicionou estados temporários que permite probabilidades de transição específicas e custos para eventos rápidos; e estados “túnel”, que são matrizes de estados temporários⁹⁹.

3.1.8 Horizonte temporal

A idade habitual de incidência da artrite reumatoide ocorre entre os 30 e 50 anos de idade^{27,103}. A expectativa de vida no ano de 2013 da população brasileira foi de 74,9 anos, sendo de 71,3 anos para homens e 78,6 para mulheres segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE 2013)¹⁰⁴.

Conforme Consenso Brasileiro de Diagnóstico e Tratamento de Artrite Reumatoide, quando a doença envolve outros órgãos, como, por exemplo, os vasos sanguíneos, representados clinicamente pelo infarto agudo do miocárdio, a morbidade e a gravidade da doença são maiores, podendo diminuir a expectativa de vida de cinco a dez anos^{8,9}.

O evento cardiovascular isquêmico apresenta relação progressiva entre o tempo de doença e o primeiro evento cardiovascular com tempo médio de 4,8 anos. A incidência aumenta ano a ano ao longo, principalmente, nos 5

primeiros anos (75,3% dos casos), respectivamente: primeiro 6,5%, segundo 13%, terceiro 25,4% e quinto ano 30,4%³⁸. Por outro lado, há evidências sugerindo que o tempo de doença não seja um fator de risco independente para a ocorrência de IAM. Assim, quando o tempo de doença é dividido em menor e maior do que 10 anos, este não parece ser um preditor de DCV, ao contrário das recentes recomendações do *European League Against Rheumatism* – EULAR¹⁰⁵.

Desse modo, foi realizada uma análise com ciclo de transição de estado de saúde na cadeia de Markov de 6 meses e um horizonte temporal de 30 anos, pois este último é a razão entre a média da maior e menor sobrevida em anos, após ajuste para menor redução da expectativa de vida devido à gravidade da doença.

Representação:

- 1) 75 anos (expectativa de vida) – 5 anos (menor redução da expectativa de vida) = 70 anos;
- 2) 30 anos (início da doença) – 70 anos (melhor expectativa de vida) = 40 anos de sobrevida;
- 3) 50 anos (início da doença) – 70 anos (melhor expectativa de vida) = 20 anos de sobrevida;
- 4) 40 anos + 20 anos = 60/2 = 30 anos de sobrevida média.

3.1.9 Taxa de desconto

Devido ao extenso horizonte temporal de 30 anos, foi aplicada tanto nos custos quanto nos resultados em saúde uma taxa de desconto de 5% ao ano. Na análise de sensibilidade, foi usada uma margem de 0%, 5% e 10% de desconto para determinar se houve uma influência nos resultados¹⁰⁶.

3.1.10 Análise de dados

Após o cálculo dos custos e da efetividade das estratégias, estas foram apresentadas de forma individualizada. Em seguida, foram realizados os cálculos das razões de custo efetividade incrementais, obtidos pela razão da diferença de custos das alternativas pela diferença das suas efetividades. Todas as estratégias que são dominadas, quando os custos são maiores e efetividade é igual ou menor; ou os custos iguais e efetividade é menor, foram eliminadas. Para a estratégia não dominada, a interpretação dos resultados foi feita conforme o valor limiar de disposição a pagar (do Inglês, *willingness to pay threshold*). Para maior segurança dos resultados obtidos, foi realizada a análise de *bootstrap* para averiguar a melhor distribuição de probabilidade para os parâmetros do modelo. As análises foram realizadas no *software @risk7*, licenciado em Português para versão de uso exclusivo acadêmico.

3.1.11 Análise de sensibilidade

Foram avaliados o impacto da variabilidade dos dados, a incerteza nos resultados finais e a sua repercussão na razão custo efetividade incremental. A análise de sensibilidade univariada foi realizada de forma determinística, isto significa a delimitação exata dos valores mínimos e máximos dos parâmetros, denominados *input*, e definidos a partir dos custos ao SUS. A análise univariada foi realizada para todos os parâmetros. O relatório da análise foi feito de forma textual e também na forma de gráfico de tornado. Foi calculado pela análise de limiar o valor necessário para que o parâmetro de maior influência na RCEI fosse adequado ao valor de disposição a pagar. A análise multivariada, foi realizada de forma probabilística pela simulação de Monte Carlo de segunda ordem, em que as variações nos parâmetros foram realizadas de forma estocástica e apresentada na forma de gráfico de dispersão.

A variação dos parâmetros foi feita na forma de distribuições de probabilidade, por meio de lognormal para custos e beta para probabilidades de evento cardiovascular¹⁰⁶, e confirmadas pela análise de *bootstrap* por reamostragem. Todas as análises foram feitas com 1000 simulações.

3.1.12 Generalização dos resultados

A generalização dos resultados pode sofrer influência pelos seguintes aspectos: diferenças sobre os dados relativos à epidemiologia da doença, características da população, efetividade das intervenções referente à remissão ou atividade inflamatória de doença, padrões de prática clínica, prevalência de comorbidades e severidade da doença, além de outros. Entretanto, os padrões de uso dos recursos e a unidade de custo não diferem porque apresenta somente uma fonte de custeio, o sistema público de saúde, e estão estabelecidos por diretrizes nacionais. Ainda como estratégia da generalização dos resultados, foram utilizados, preferencialmente, dados de efetividade.

3.1.13 Limitações do estudo

As limitações do estudo foram relacionadas e discutidas, incluindo os problemas metodológicos, a validade das hipóteses feitas, a confiabilidade das evidências obtidas e o uso de modelos na resolução dos estudos de custo-efetividade. Por fim, a dependência de poucos dados coletados da literatura pode refletir outra limitação do estudo.

3.1.14 Valores dos parâmetros, probabilidades de transição dos estados de saúde, custo das reações infusionais e adversas, do tratamento da artrite reumatoide e do infarto agudo do miocárdio utilizados no modelo

A figura abaixo representa as informações utilizadas no modelo proposto para o estudo.

Figura 4. Probabilidades de transição dos estados de saúde, custo das reações infusionais e adversas, tratamento da artrite reumatoide e infarto agudo do miocárdio utilizados no modelo no ano de 2015 no Brasil.

DMARDs: drogas modificadoras de artrite reumatoide; Anti TNF: anti-fator de necrose tumoral; IAM: infarto agudo do miocárdio; ACTP: angioplastia coronariana percutânea; CRM - cirurgia de revascularização do miocárdio

3.1.15 Aspectos éticos e administrativos

O estudo utilizou apenas dados secundários para inserir no modelo, não requerendo a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). No entanto, o projeto apresentado para desenvolvimento da tese foi aprovado pelo CEP da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP), conforme recomendação da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, segundo a Resolução 196/1996 do Conselho Nacional de Saúde/MS.

3.1.16 Conclusões e recomendações do estudo

O relatório final apresentou a metodologia e as fontes adotadas, as informações coletadas, a acurácia dos cálculos efetuados, a relação custo-efetividade dos tratamentos utilizados para artrite reumatoide sob o ponto de vista de doenças cardíacas isquêmicas e quais parâmetros influenciaram significativamente os resultados.

3.1.17 Conflito de interesse

Os pesquisadores declaram não haver qualquer tipo de interesse que possa conflitar com as recomendações sobre as melhores práticas de pesquisa prevista na Declaração de Conflito de Interesse do Ministério da Saúde e nas Orientações do *International Committee of Medical Journal Editors*.

3.2 Custo do tratamento medicamentoso da artrite reumatoide

As opções de tratamento com DMARDs e anti-TNF com suas respectivas doses que foram incluídas no modelo são as recomendadas pelo consenso brasileiro para tratamento da AR da Sociedade Brasileira de Reumatologia de 2012²⁷ e protocolo de tratamento da artrite reumatoide do MS⁸⁹.

A) DMARDs

- 1) monoterapia de Metotrexato 15 a 25 mg – semana;
- 2) monoterapia de Leflunomida 20 mg – dia;
- 3) monoterapia de Sulfassalazina 1g a 3g – dia;
- 4) monoterapia de Hidroxicloroquina 400 mg – dia;
- 5) monoterapia de Difosfato de Cloroquina 150 mg – dia;
- 6) combinação de Metotrexato 15 a 25 mg –semana + Leflunomida 20 mg – dia;
- 7) combinação de Metotrexato 15 a 25 mg-semana + Sulfassalazina 1 a 3g –dia;
- 8) combinação de Metotrexato 15 a 25 mg-semana + Hidrocloroquina 400 mg – dia;
- 9) combinação de Metotrexato 15 a 25 mg-semana + Difosfato de cloroquina 150 mg – dia;
- 10) combinação de Metotrexato 15 a 25 mg-semana + Hidroxicloroquina 400 mg-dia + Sulfassalazina 1 a 3g – dia.

OBS: considerado metotrexato apenas a apresentação via oral

B) Anti-TNF

- 1) Infliximabe 100mg: Paciente com 65 kg - 3mg/Kg/dose – dose 200mg por aplicação via endovenosa incluso dose de ataque no 1º ano de tratamento (nas semanas 0, 2 e 6) e demais doses de manutenção a cada 8 semanas somando 6 aplicações em 6 meses;

- 2) Adalimumabe: 40 mg - 14/14 dias – 13 aplicações via subcutânea em 6 meses;
- 3) Etanercepte: 50 mg por semana – 26 aplicações via subcutânea em 6 meses.

OBS.: O número total de doses foi calculado para um início hipotético de tratamento com DMARDs e anti-TNF no dia 01º de janeiro de 2015.

Os custos relacionados ao tratamento medicamentoso da AR foram mensurados de acordo com o valor unitário pago em reais pelo Ministério da Saúde e Secretaria Estadual de Saúde de Santa Catarina no ano de 2015 conforme tabelas que seguem (Tabelas 4, 5, 6, 7, 8 e 9). Foram utilizados para cálculo os custos ao longo dos 6 primeiros meses de tratamento no total de 26 semanas. A aplicação endovenosa do infliximabe não determinou custos ao sistema público de saúde porque este é reembolsado pelo fabricante do produto a serviços privados para prestação do serviço. Os demais medicamentos são de uso por via oral e as injeções subcutâneas que podem ser realizadas em domicílio; o que também não gera custos ao SUS.

Tabela 4 - Custo unitário em reais dos medicamentos utilizados para o tratamento com drogas modificadoras da artrite reumatoide pelo Sistema Único de Saúde no ano de 2015.

DMARDs (apresentação)	Posologia por semana	Valor unitário (reais)
Metotrexato 2,5 mg	6 a 10 cp	0,45
Sulfassalazina 500 mg	14 a 42 cp	0,65
Hidroxicloroquina 400mg	7 cp	1,14
Difosfato de Cloroquina 150 mg	7 cp	0,37
Leflunomida 20mg	7 cp	4,25

De acordo com o protocolo do Ministério da Saúde⁸⁹ e o consenso brasileiro do tratamento da artrite reumatoide²⁷, o metotrexato deve ser o medicamento de primeira escolha em monoterapia. No caso de uso em dose plena por 3 meses consecutivos e a doença mantenha atividade inflamatória

moderada ou alta, a associação com outro DMARD deve ser realizada. A partir dessa recomendação, optou-se por utilizar na análise do modelo para o primeiro trimestre de tratamento o custo de metotrexato 25 mg/semana. A seguir, foi inserido, no modelo, o valor médio da combinação de DMARDS desde o de menor ao maior custo: metotrexato 15 mg/semana e metotrexato 25 mg/semana, hidroxiclороquina 400 mg/dia e sulfassalazina 3g/dia, respectivamente.

Tabela 5 - Custo do primeiro trimestre em reais do medicamento utilizado para o tratamento em monoterapia da artrite reumatoide pelo Sistema Único de Saúde no ano de 2015.

Custo primeiro trimestre DMARD – monoterapia com metotrexato		
Medicamento	Posologia	Variação do valor
Metotrexato 2,5 mg	6 a 10 cp	35,10 a 58,50

Tabela 6 - Custo do segundo trimestre em reais dos medicamentos utilizados para o tratamento em terapia combinada da artrite reumatoide pelo Sistema Único de Saúde no ano de 2015.

Custo segundo trimestre DMARD – terapia combinada		
Medicamento	Posologia por semana	Variação do valor
Metotrexato 2,5 mg	6 a 10 cp	35,10 a 58,50
Leflunomida 20 mg	7 cp	386,75
Metotrexato 20 mg	6 a 10 cp	35,10 a 58,50
Difosfato de Cloroquina 150 mg	7 cp	33,67
Metotrexato 2,5 mg	6 a 10 cp	35,10 a 58,50
Hidroxiclороquina 400mg	7 cp	103,74
Metotrexato 2,5 mg	6 a 10 cp	35,10 a 58,50
Sulfassalazina 500 mg	14 a 42 cp	118,30 a 354,90
Metotrexato 2,5 mg	6 a 10 cp	35,10 a 58,50
Hidroxiclороquina 400mg	7 cp	103,74
Sulfassalazina 500 mg	14 a 42 cp	118,30 a 354,90

Tabela 7 - Custo semestral em reais do medicamento utilizado para o tratamento em monoterapia da artrite reumatoide pelo Sistema Único de Saúde no ano de 2015.

Custo primeiro semestre DMARD – monoterapia com metotrexato		
Medicamento	Posologia	Variação do valor
Metotrexato 2,5 mg	6 a 10 cp	70,20 a 117,00

Tabela 8 - Custo a partir do segundo semestre em reais dos medicamentos utilizados para o tratamento em terapia combinada da artrite reumatoide pelo Sistema Único de Saúde no ano de 2015.

Custo semestral utilizado no modelo DMARD – metotrexato 25mg /semana, hidroxicloroquina 400 mg /dia e sulfassalazina 3g/dia		
Medicamento	Posologia	Valor
Metotrexato 2,5 mg	10 cp	117,00
Hidroxicloroquina 400mg	7 cp	207,48
Sulfassalazina 500 mg	42 cp	709,80
Valor total		1.034,28

Da mesma forma que os DMARDs, o protocolo do Ministério da Saúde⁸⁹ recomenda que o metotrexato deve ser o medicamento de primeira escolha para uso combinado com anti-TNF. Optou-se por inserir no modelo o valor médio das três opções de anti-TNF com e sem uso combinado de metotrexato 25 mg/semana.

Tabela 9 - Custo semestral em reais dos medicamentos utilizados para o tratamento em monoterapia ou terapia combinada de anti-TNF e DMARD para artrite reumatoide pelo Sistema Único de Saúde no ano de 2015.

Anti-TNF (apresentação)	Valor unitário	Posologia por semana(s)	Variação do valor total
Infliximabe 100mg *	874,34	2 ampolas 8/8 semanas	8.743,40
Adalimumabe 40 mg *	776,09	1 seringa 2/2 semanas	10.089,17
Etanercepte 50 mg	381	1 seringa - semana	9.906,00
Infliximabe 100 mg *	874,34	2 ampolas 8/8 semanas	8.813,60 a 8.860,40
Metotrexato 2,5 mg	0,45	6 a 10 cp -semana	
Adalimumabe 40mg *	776,09	1 seringa 2/2 semanas	10.159,37 a 10.206,17
Metotrexato 2,5 mg	0,45	6 a 10 cp - semana	
Etanercepte 50mg	381	1 seringa - semana	9.976,02 a 10.023
Metotrexato 2,5 mg	0,45	6 a 10 cp - semana	

OBS: *Os valores demonstrados para Infliximabe e Adalimumabe foram calculados de acordo com o preço de 2014 com desconto de 5% ao ano recomendado pelo Ministério da Saúde.

3.3 Frequência, recursos e custos dos exames de imagem e laboratoriais obrigatórios para início e monitoramento do tratamento da artrite reumatoide

Os exames obrigatórios exigidos pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide do Ministério da Saúde⁸⁹ para solicitar o início de tratamento medicamentoso via sistema público de saúde (SUS) para DMARDs e anti-TNF (infliximabe, adalimumabe e etanercepte) para AR, e seus respectivos procedimentos e valores estão demonstrados nas Tabelas a seguir (Tabelas 10, 11 e 12).

Tabela 10 - Código, descrição e custo em reais dos procedimentos de imagem e laboratoriais para início do tratamento medicamentoso com DMARDs para artrite reumatoide de acordo com SIGTAP no ano de 2015.

DMARDs		
Procedimento	Descrição do procedimento	Valor SIGTAP
02.02.02.038-0	Hemograma completo	4,11
02.02.01.064-3	Dosagem de transaminase glutâmico oxalacética (TGO)	2,01
02.02.01.065-1	Dosagem de transaminase glutâmico pirúvica (TGP)	2,01
02.02.01.031-7	Dosagem de creatinina	1,85
02.02.01.069-4	Dosagem de ureia	1,85
02.02.02.015-0	Determinação da velocidade de hemossedimentação	2,73
02.02.03.007-5	Determinação de fator reumatoide	2,83
02.02.03.008-3	Determinação quantitativa de proteína C reativa	9,25
02.02.03.030-0	Pesquisa de anticorpos anti- HIV 1 e 2 (Elisa)	10,00
02.02.03.067-9	Pesquisa de anticorpos contra o vírus da hepatite C (anti-HCV)	18,55
02.02.03.097-0	Pesquisa de antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAG)	18,55
02.02.05.001-7	Análise de caracteres físicos, elementos e sedimento da urina	3,70
02.04.04.009-4	Radiografia de mãos	6,30
02.11.06.010-0	Fundoscopia*	3,37
03.01.01.007-2	Consulta médica em atenção especializada*	10,00
Valor total		97,11

* Medicamentos Difosfato de Cloroquina e Hidroxicloroquina: Inicial e anual após 5º ano de tratamento. Incluso exame de fundoscopia e consulta especializada com oftalmologista.

Tabela 11 - Código, descrição e custo em reais dos procedimentos de imagem e laboratoriais para início do tratamento medicamentoso com anti-TNF para artrite reumatoide de acordo com SIGTAP no ano de 2015.

Anti-TNF		
Procedimento	Descrição do procedimento	Valor SIGTAP
02.02.02.038-0	Hemograma completo	4,11
02.02.01.064-3	Dosagem de transaminase glutâmico oxalacética	2,01
02.02.01.065-1	Dosagem de transaminase glutâmico pirúvica	2,01
02.02.01.031-7	Dosagem de creatinina	1,85
02.02.01.069-4	Dosagem de ureia	1,85
02.02.02.015-0	Determinação da velocidade de hemossedimentação	2,73
02.02.03.007-5	Determinação de fator reumatoide	2,83
02.02.03.008-3	Determinação quantitativa de proteína C reativa	9,25
02.02.03.030-0	Pesquisa de anticorpos anti-HIV 1 e 2	10,00
02.02.03.067-9	Pesquisa de anticorpos contra o vírus da hepatite C	18,55
02.02.03.097-0	Pesquisa de antígeno de superfície do vírus da hepatite B	18,55
02.02.05.001-7	Análise de caracteres físicos, elementos e sedimento da urina	3,70
02.04.04.009-4	Radiografia de mãos	6,30
02.04.03.015-3	Radiografia de tórax (PA + perfil)	9,50
02.02.03.024-5	* Intradermorreação com derivado proteico purificado	0,00
Valor total		93,24

* Exame não disponível pelo Sistema Único de Saúde (SUS) no ano de 2015.

As avaliações periódicas de monitoramento do tratamento devem ser realizadas inicialmente com intervalos menores de 1 a 3 meses. Após obter remissão ou baixa atividade de doença, os intervalos podem ser realizados

de 6 a 12 meses. Os exames recomendados e a frequência estão citados na tabela abaixo conforme recomendação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide do Ministério da Saúde do ano de 2015⁸⁹. Os valores em reais são referentes ao ano de 2015⁹². Para obtenção dos valores totais do custo de monitoramento de DMARD e anti-TNF, foram utilizadas avaliações completas a cada 3 meses no 1º semestre e, após este período, a cada 6 meses.

Tabela 12 - Código, descrição e custo em reais do procedimento clínico laboratorial do monitoramento do tratamento de artrite reumatoide de acordo com SIGTAP no ano de 2015.

DMARDs		
Procedimento	Descrição do procedimento	Valor SIGTAP
02.02.02.038-0	Hemograma completo	4,11
02.02.01.064-3	Dosagem de transaminase glutâmico oxalacética	2,01
02.02.01.065-1	Dosagem de transaminase glutâmico pirúvica	2,01
02.02.01.031-7	Dosagem de creatinina	1,85
03.01.01.007-2	Consulta médica em atenção especializada #	10,00
Valor total do primeiro semestre		39,96
Valor total do segundo semestre		19,98
Anti TNF		
Procedimento	Descrição do procedimento	Valor SIGTAP
02.02.01.064-3	Dosagem de transaminase glutâmico oxalacética	2,01
02.02.01.065-1	Dosagem de transaminase glutâmico pirúvica	2,01
03.01.01.007-2	Consulta médica em atenção especializada #	10,00
Valor total do primeiro semestre		36,26
Valor total do segundo semestre		18,13

Consulta especializada com reumatologista.

3.4 Frequência, recursos e custos da reação infusional do tratamento medicamentoso do anti-TNF

A frequência de reações infusionais relacionadas ao tratamento medicamentoso da AR com anti-TNF, infliximabe, em 1 ano, varia entre 0,8% a 3,2%, média de 2%^{107,108}.

Um estudo prospectivo que envolveu 1.632 pacientes com inúmeras patologias reumatológicas com total de 24.852 infusões apresentou incidência de reação infusional de 1,8% a 3,2%. A maioria (95%) delas foi classificada como leve a moderada, sem nenhum registro de reação anafilática. Na análise dos pacientes que apresentavam diagnóstico de AR, a incidência foi de 1,6%¹⁰⁷.

Outro estudo de seguimento realizado na Itália entre 2000 a 2004 com o objetivo de avaliar a reação infusional durante uso de infliximabe entre pacientes com AR revelou incidência de 0,8%. Deste montante, a reação leve, moderada e grave foi, respectivamente, de 0,1%, 0,6% e 0,1%¹⁰⁸.

A grande maioria das reações infusionais é classificada como leve e moderada^{107,109}, sendo que as leves não necessitam de um tratamento específico, apenas da diminuição da velocidade de infusão ou parada temporária com posterior reinício em velocidade mais lenta de infusão no que refere ao infliximabe^{107,110,111}. Já as moderadas e severas necessitam de tratamento medicamentoso para assistência adequada.

Os recursos utilizados para manejo da reação infusional fazem parte da lista de medicamentos do RENAME do MS⁹⁰ e são utilizados nas seguintes frequências: 1) soro fisiológico 0,9% 500ml, via endovenosa (70,8%); 2) cloridrato de prometazina 25mg, via oral (54,9%); 3) succinato sódico de hidrocortisona 500 mg, via endovenosa (22%) e 4) cloridrato ou hemitartrato de epinefrina 1 mg/mL, via subcutânea (0,6%)^{107,111}.

Os menores custos dos medicamentos foram obtidos na consulta da lista nacional de preços máximos de medicamentos por princípio ativo, para compras públicas, preço fábrica e preço máximo de venda ao governo elaborada pela ANVISA no de 2015⁹⁸. Desse modo, observa-se que, para cada evento infusional que necessite utilizar recursos terapêuticos, o valor

variou de 0,15 centavos a 7,14 reais. A Tabela 13 apresenta a frequência da utilização, os recursos e os custos inseridos no modelo para reação infusional.

Tabela 13 - Frequência, recursos e custos em reais da reação infusional do tratamento medicamentoso com anti-TNF na artrite reumatoide no ano de 2015.

Frequência da utilização dos recursos (%)	Recursos utilizados	Valor unitário
70,8	Soro fisiológico 0,9% 500ml	2,33
54,9	Cloridrato de prometazina 25mg	0,15
22	Succinato sódico de hidrocortisona 500 mg	4,35
0,6	Cloridrato ou hemitartrato de epinefrina	0,31

3.5 Frequência, recursos e custos da reação adversa do tratamento medicamentoso com DMARDS

A frequência de eventos adversos durante o tratamento medicamentoso com DMARDS em monoterapia ou combinados na AR em 1 ano varia de 12,6% a 32,8%^{112,113}, média de 22,7%. As reações adversas leves a moderadas mais comuns que necessitam tratamento ambulatorial e suas frequências são: 1º) elevação de enzimas hepáticas, aminotransferase de aspartate (TGO) e aminotransferase de alanine (TGP) (8,3%); 2º) sintomas de dispepsia (8,2%); 3º) infecção urinária (4,8%); 4º) náuseas ou vômitos (3,9%); 5º) reação cutânea (3,3%); 6º) alteração hematológica – leucopenia (3,2%) e 7º) retinopatia (3,1%)^{113,114}. Os eventos adversos graves, isto é, necessidade de internação hospitalar ou uso de antibiótico endovenoso varia de 2,6 a 4,1% dos casos, sendo a média de 3,3%¹¹⁵⁻¹¹⁷.

O manejo recomendado para a elevação de enzimas hepáticas segundo o PCDT para AR do MS é reduzir a dose ou até interromper o medicamento, necessitando seguimento por meio de exames de TGO e TGP com intervalo entre 1 a 3 meses⁸⁹. Para inserção nos custos, foi

contabilizado o valor da dosagem da TGO e TGP, procedimento 02.02.01.064-3 e 02.02.01.065-1 (SIGTAP)⁹², respectivamente, com intervalo de 1 vez por mês por 3 meses. Segundo o projeto diretrizes do MS, para o diagnóstico e tratamento da dispepsia na atenção primária à saúde, recomenda-se uso de omeprazol 20mg/dia por 4 semanas. Se não houver resolução, inicia-se tratamento empírico por 7 dias para *Helicobacter Pylori* com Omeprazol 20mg 2x/dia, Amoxicilina 500mg 2cp/2x/dia e Claritromicina 500mg 2x/dia e, por fim, caso persistam os sintomas, deve-se realizar endoscopia digestiva alta¹¹⁸, procedimento 02.09.01.003-7 (SIGTAP)⁹². De acordo com as diretrizes clínicas da Associação Médica Brasileira (AMB), o tratamento para infecção urinária não complicada deve ser realizado com Ciprofloxacina 500 mg 1cp 12/12h por 3 dias¹¹⁹. A recomendação dos sintomas de náuseas e vômitos induzidos pelo tratamento é suspender o medicamento suspeito e utilizar antiemético, metoclopramida 10mg 3x/dia por 7 dias. Caso não haja melhora, realiza-se endoscopia digestiva alta¹²⁰.

As reações cutâneas agudas mais brandas são tratadas com anti-histamínico, maleato de dexclorfeniramina 2mg, 1cp - 4 x/dia/10 dias. Para as formas mais tardias, recomenda-se associação com prednisona 20 mg, 1cp - 1 x/dia/10 dias¹²¹. Da mesma forma que se recomenda para elevação de enzimas hepáticas, os casos de leucopenia e retinopatia, o PCDT⁸⁹ orienta para primeira situação a redução da dose ou até interromper o medicamento, com exame de hemograma completo com intervalo entre 1 a 3 meses. Para inclusão dos custos, foi contabilizado o hemograma, procedimento 02.02.02.038, com intervalo de 1 vez por mês por 3 meses; e, para a segunda situação, foi computada a consulta médica em atenção especializada, oftalmologista, procedimento 03.01.01.007-2, exame fundoscopia, procedimento 02.11.06.010-0, biomicroscopia de fundo de olho, procedimento 02.11.06.002-0, teste de visão de cores, procedimento 02.11.06.022-4, retinografia fluorescente binocular, procedimento 02.11.06.018-6, e eletrorretinografia, procedimento 02.11.06.008-9¹²². Caso seja confirmada a alteração ocular, o medicamento deve ser suspenso⁸⁹.

Os recursos utilizados para manejo das reações adversas fazem parte da lista de medicações do RENAME do MS⁹⁰ e da lista de procedimento do SIGTAP⁹². Os menores custos das medicações para tratamento sistêmico ambulatorial de eventos adversos de 1º escolha para adultos imunocompetentes foram obtidos na consulta da lista nacional de preços máximos de medicamentos por princípio ativo, para compras públicas, preço fábrica e preço máximo de venda ao governo elaborada pela ANVISA⁹⁸, e os custos dos procedimentos da lista de procedimento do SIGTAP⁹². Desse modo, observa-se que, para cada evento adverso que necessite utilizar recursos terapêuticos, o valor pode variar de R\$ 2,31 a R\$ 136,22. A Tabela 14 apresenta a frequência da reação adversa, qual o tipo de reação e os custos.

Tabela 14 - Frequência de reação adversa do tratamento medicamentoso com DMARDs na artrite reumatoide e custos em reais do tratamento ambulatorial de acordo com a lista de preço da ANVISA no ano de 2015.

Frequência da reação adversa (%)	Reação adversa	Variação do valor
8,3	Elevação de enzimas hepáticas	12,06
8,2	Dispepsia	9,52 a 136,22
4,8	Infecção do trato urinário	4,68
3,9	Náuseas ou vômitos	2,31 a 50,47
3,3	Reação cutânea	3,70 a 9,70
3,2	Leucopenia	12,33
3,1	Retinopatia	3,37 a 117,32

Os valores de custos do tratamento de eventos adversos graves variam de acordo com as duas fontes de dados públicos do SUS pesquisada. O primeiro corresponde ao valor fixado pela tabela de procedimento do SIGTAP⁹² e a segunda ao valor médio pago no ano de 2015 por autorização de internação hospitalar (AIH) do DATASUS⁹¹.

Para cada reação adversas grave, utilizaram-se os procedimentos e as suas respectivas nomenclaturas assim determinados: elevação das enzimas hepáticas, procedimento 03.03.07.007-2, referente ao tratamento de doenças do fígado. A dispepsia, procedimento 03.03.07.006-4, corresponde ao tratamento de doenças do esôfago, estômago e duodeno. A infecção do trato urinário, procedimento 03.03.15.005-0, correspondente ao tratamento de outras doenças do aparelho urinário. Os sintomas de náuseas ou vômitos, procedimento 03.03.07.010-2, refere-se ao tratamento de outras doenças do aparelho digestivo; as reações cutâneas, procedimento 03.03.08.008-6, contempla o tratamento de farmacodermia, o distúrbio hematológico, leucopenia, procedimento 03.03.02.008-3, tratamento de outras doenças do sangue e dos órgãos hematopoiéticos; e a retinopatia, procedimento 03.03.05.013-6, tratamento clínico de intercorrências oftalmológicas. Desse modo, observa-se que, para cada evento adverso grave que necessite utilizar recursos terapêuticos, o valor pode variar de R\$ 299,88 a R\$ 1.014,60. A Tabela 15 apresenta o código de procedimento, a reação adversa correspondente e os valores conforme referências SIGTAP e AIH/SUS.

Tabela 15 - Código do procedimento, reação adversa ao tratamento medicamentoso com DMARDs na artrite reumatoide, e custos em reais do tratamento hospitalar de acordo com SIGTAP e AIH no ano de 2015.

Procedimento	Reação adversa	Valor SIGTAP	Valor AIH
03.03.07.007-2	Elevação de enzimas hepáticas	416,39	1.014,60
03.03.07.006-4	Dispepsia	186,06	299,88
03.03.15.005-0	Infecção do trato urinário	218,68	357,79
03.03.07.010-2	Náuseas ou vômitos	347,15	652,60
03.03.08.008-6	Reação cutânea	186,16	392,82
03.03.02.008-3	Leucopenia	265,51	709,04
03.03.05.013-6	Retinopatia	229,90	385,02

3.6 Frequência, recursos e custos da reação adversa do tratamento medicamentoso com anti-TNF

A frequência de eventos adversos durante o tratamento medicamentoso com anti-TNF em monoterapia ou combinado com DMARDs na AR varia em 1 ano de 4% a 22%^{112,123-125}, média de 11,7%. As reações adversas leves a moderadas mais comuns que necessitam tratamento ambulatorial e suas frequências são: 1º) infecção de vias aéreas superiores (28,7%); 2) infecção urinária (27,6%); 3) infecções cutâneas (18,9%); 4) pneumonia bacteriana (5,8%); e 5) herpes zoster (4,8%)¹²⁶. Os eventos adversos graves, isto é, a necessidade de internação hospitalar ou uso de antibiótico endovenoso varia de 4,2 a 6,4% dos casos, sendo a média de 5,3%¹¹⁵⁻¹¹⁷.

O manejo recomendado para infecção de vias aéreas superiores conforme diretrizes da Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial (ABORLCCF) são: para resfriado comum e/ou gripe, dipirona 500mg 1cp 6/6h, maleato de dexclorferamina 2mg 1cp 8/8 h, cloridrato de loratadina 10 mg 1cp 1x/dia, nimesulida 100mg 1cp 12/12 h e solução hipertônica nasal 3% 1 frasco de 60 ml; para amigdalite viral, dipirona 500mg 1cp 6/6 h e nimesulida 100mg 1cp 12/12 h; para amigdalite bacteriana, dipirona 500mg 1cp 6/6 h, nimesulida 100mg 1cp 12/12 h, prednisona 20mg 1cp 1x/dia e penicilina benzatina - 1.200.000 UI 1x/dose única; e, para rinossinusite bacteriana aguda, solução hipertônica nasal 3% 1 frasco de 60 ml, maleato de dexclorferamina 2mg 1cp 8/8h, cloridrato de loratidina 10mg 1cp 1x/dia, amoxicilina 500 mg 1cp 8/8h. Todos os tratamentos mencionados são realizados por 7 dias, exceto a rinossinusite bacteriana aguda, para a qual são recomendados por 15 dias¹²⁷. De acordo com as diretrizes clínicas da Associação Médica Brasileira (AMB), o tratamento para infecção urinária não complicada deve ser realizado com Ciprofloxacina 500 mg 1cp 12/12 h por 3 dias¹¹⁹.

Conforme o caderno de dermatologia para atenção básica em saúde do MS, as infecções cutâneas devem ser tratadas da seguinte forma: erisipela, penicilina procaína 400.000 UI 12/12 h; foliculite, cefalexina 500mg

1cp 6/6h; furúnculo, sulfametoxazol 400mg + trimetropina 80mg 2cp 12/12h; herpes simples, aciclovir 200mg 1cp 5x/dia por 5 dias; impetigo, eritromicina 40 mg / kg / dia divididos a cada 6 horas; e herpes zoster, aciclovir 800mg 5x/dia por 7 dias. Exceto, as infecções por herpes vírus, os demais tratamentos são realizados por 10 dias¹²⁸. A partir das diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT), o tratamento ambulatorial para a pneumonia comunitária leve em adultos com doença associada, neste caso a AR, deve ser realizado com amoxicilina 500mg 1cp 8/8 h por 7 dias associado à azitromicina 500mg 1cp 1x/dia por 3 dias¹²⁹.

Os recursos utilizados para manejo das reações adversas fazem parte da lista de medicações do RENAME do MS⁹⁰. Os menores custos das medicações para tratamento sistêmico ambulatorial de eventos adversos de 1º escolha para adultos imunocompetentes foram obtidos a partir da consulta da lista nacional de preços máximos de medicamentos por princípio ativo, para compras públicas, preço fábrica e preço máximo de venda ao governo elaborada pela ANVISA⁹⁸. Desse modo, observa-se que, para cada evento adverso não grave que necessite utilizar recursos terapêuticos, o valor pode variar de R\$ 3,92 a R\$ 182,00. A Tabela 16 apresenta a frequência da reação adversa, qual o tipo de reação e os custos.

Tabela 16 - Frequência de reação adversa ao tratamento medicamentoso com anti-TNF na artrite reumatoide e custos em reais do tratamento ambulatorial de acordo com a lista de preço da ANVISA no ano de 2015.

Frequência da reação adversa (%)	Reação adversa	Variação do valor
28,7	Infeção de vias aéreas superiores	3,92 a 49,59
27,6	Infeção do trato urinário	4,68
18,9	Infeções cutâneas	10,00 a 26,00
5,8	Pneumonia bacteriana	15,63
4,8	Herpes zoster	182,00

Os eventos adversos graves são tratados por meio de internação hospitalar. Os valores variam de acordo com as duas fontes de dados públicos do SUS pesquisada. A primeira corresponde ao valor fixado pela tabela de procedimento do SIGTAP⁹² e a segunda ao valor médio pago por autorização de internação hospitalar (AIH) do DATASUS⁹¹.

As infecções de vias aéreas superiores foram compostas por dois procedimentos. A rinossinusite bacteriana aguda, procedimento 03.03.14.014-3, referente ao tratamento de outras infecções agudas das vias aéreas superiores e para as demais situações, procedimento 03.03.14.010-0, nomeado, tratamento de infecções agudas das vias aéreas superiores. A infecção do trato urinário, procedimento 03.03.15.005-0, correspondente ao tratamento de outras doenças do aparelho urinário; a infecção cutânea, procedimento 03.03.08.009-4, correspondente a tratamento de outras afecções da pele e do tecido subcutâneo; a pneumonia bacteriana comunitária, procedimento 03.03.14.015-1, referente a tratamento de pneumonias ou influenza; e infecção por herpes zoster, procedimento 03.03.01.013-4, nomeado tratamento de infecções virais caracterizadas por lesões de pele e mucosas. Assim, observa-se que, para cada evento adverso grave que necessite de internação hospitalar, o valor pode variar de R\$ 250,35 a R\$ 970,97. A Tabela 17 apresenta o código de procedimento, a reação adversa correspondente e os valores conforme referências SIGTAP e AIH/SUS.

Tabela 17 - Código do procedimento, reação adversa ao tratamento medicamentoso com anti-TNF na artrite reumatoide, e custos em reais do tratamento hospitalar de acordo com SIGTAP e AIH no ano de 2015.

Procedimento	Reação adversa	Valor SIGTAP	Valor AIH
03.03.14.010-0	Infeção de vias aéreas superiores	177,07	250,35
03.03.15.005-0	Infecção do trato urinário	218,68	357,79
03.03.08.009-4	Infecções cutâneas	182,57	396,04
03.03.14.015-1	Pneumonia bacteriana	582,42	970,97
03.03.01.013-4	Herpes zoster	174,42	314,68

3.7 Procedimentos, recursos e custos do tratamento clínico e de intervenção do evento coronariano isquêmico agudo

Da mesma forma que ocorreu na avaliação de custos do tratamento de eventos adversos grave que necessitam internação hospitalar, o tratamento da doença isquêmica cardíaca aguda apresenta valores que variam de acordo com as duas fontes de dados públicos do SUS pesquisada. A primeira corresponde ao valor fixado pela tabela de procedimento do SIGTAP⁹² e a segunda ao valor médio pago no ano de 2015 por autorização de internação hospitalar (AIH) do DATASUS⁹¹. Os procedimentos são divididos em procedimentos clínicos descritos como tratamento de síndrome coronariana aguda e tratamento de infarto agudo do miocárdio. Os demais são relacionados à intervenção percutânea, angioplastia; e a intervenção cirúrgica, cirurgia de revascularização miocárdica. Os valores dos procedimentos para as duas fontes pesquisadas seguem conforme tabela abaixo. A Tabela 18 apresenta o código de procedimento, a descrição do procedimento correspondente e os valores conforme referências SIGTAP e AIH/SUS.

Tabela 18 - Código, descrição e custo em reais do procedimento hospitalar para tratamento da doença isquêmica do miocárdio de acordo com SIGTAP e AIH no ano de 2015.

Código do procedimento	Descrição do procedimento	Valor SIGTAP	Valor médio AIH
03.03.06.028-0	Tratamento de síndrome coronariana aguda	325,08	1.132,47
03.03.06.019-0	Tratamento de infarto agudo do miocárdio	588,12	1.937,50
04.06.03.001-4	Angioplastia coronariana	1.575,72	3.810,84
04.06.03.003-0	Angioplastia coronariana com implante de stent	1.575,72	5.442,64
04.06.03.004-9	Angioplastia coronariana primária	1.575,72	6.583,17
04.06.03.002-2	Angioplastia coronariana com implante de dois stent	1.575,72	7.922,14
04.06.01.094-3	Cirurgia de revascularização miocárdica sem uso de extracorpórea	8.740,43	11.223,98

04.06.01.095-1	Cirurgia de revascularização miocárdica sem uso de extracorpórea com 2 ou mais enxertos	8.940,43	11.633,67
04.06.01.092-7	Cirurgia de revascularização miocárdica com uso de extracorpórea	6.756,37	12.387,59
04.06.01.093-5	Cirurgia de revascularização miocárdica com uso de extracorpórea com 2 ou mais enxertos	6.956,37	13.081,96

A frequência da utilização dos procedimentos cardíacos no tratamento de evento coronariana agudo em um paciente com AR apresenta a seguinte distribuição, conforme Tabela abaixo^{71,130}.

Tabela 19 - Frequência de recursos utilizados para tratamento de evento coronariano isquêmico agudo de pacientes com artrite reumatoide.

Descrição do procedimento	Frequência (%)	Frequência (%)
Tratamento clínico	84,6	24,4
Angioplastia coronariana percutânea	11,5	54,4
Cirurgia de revascularização	3,9	12,2

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

Na avaliação econômica, foi realizada uma análise de custo-efetividade para evento coronariano isquêmico agudo e óbito cardiovascular entre os tratamentos medicamentosos tanto para DMARDs quanto para anti-TNF. Os parâmetros incluídos na análise foram: a) efetividade – evitar um caso novo de doença coronariana aguda ou óbito cardiovascular; b) custos – custos das medicações, exames de rotina e consultas médicas especializadas, exames laboratoriais e de imagem para início de tratamento, custos das reações infusionais para o medicamento anti-TNF, custos do tratamento das reações adversas no nível ambulatorial e hospitalar de DMARDs e anti-TNF, e custo do tratamento da doença arterial coronariana. Os resultados foram apresentados conforme recomendação das diretrizes metodológicas de avaliação econômica do Ministério da Saúde do ano de 2014¹⁰⁶.

4.1 Evento coronariano isquêmico agudo

A razão incremental de custo-efetividade sem e com descontos para evitarmos um caso novo de doença arterial coronariana aguda entre 1000 indivíduos com artrite reumatoide no horizontal temporal de 30 anos quando comparamos a estratégia de referência e a estratégia sob análise apresentaram os seguintes valores como mostram as Tabelas 20, 21 e 22:

Tabela 20 - Razão incremental de custo-efetividade sem desconto para evento coronariano isquêmico agudo

Sem descontos				
Estratégia	Custo (por 1000 indivíduos)		IAM ou ACP ou CRM (por 1000 indivíduos)	
	Custo esperado	Custo incremental	Efetividade Esperada	Efetividade Incremental
DMARDs	14.291.124,11	-	222,45	-
anti-TNF	96.151.873,86	81.860.749,74	219,77	-2,69
Razão incremental de custo-efetividade	30.485.683,35	por caso de IAM ou CRM ou ACT evitado		

Tabela 21 - Razão incremental de custo-efetividade com 5% de desconto para evento coronariano isquêmico agudo

Com descontos - 5% / ano				
	Custo (por 1000 indivíduos)		IAM ou ACP ou CRM (por 1000 indivíduos)	
Estratégia	Custo esperado	Custo incremental	Efetividade Esperada	Efetividade Incremental
DMARDs	11.560.811,74	-	177,86	-
anti-TNF	77.870.463,98	66.309.652,24	175,30	-2,56
Razão incremental de custo-efetividade	25.929.683,24	por caso de IAM ou CRM ou ACT evitado		

Tabela 22 - Razão incremental de custo-efetividade com 10% de desconto para evento coronariano isquêmico agudo

Com descontos - 10% / ano				
	Custo (por 1000 indivíduos)		IAM ou ACP ou CRM (por 1000 indivíduos)	
Estratégia	Custo esperado	Custo incremental	Efetividade Esperada	Efetividade Incremental
DMARDs	9.652.987,78	-	146,96	-
anti-TNF	65.085.505,44	55.432.517,66	144,52	-2,44
Razão incremental de custo-efetividade	22.709.020,47	por caso de IAM ou CRM ou ACT evitado		

A fim de obter maior segurança dos resultados, foi realizada uma comparação da razão incremental de custo-efetividade sem desconto e com descontos *versus* distribuição de probabilidade dos parâmetros de custos para lognormal e de probabilidade dos parâmetros de evento coronariano isquêmico agudo para beta. Observa-se um progressivo distanciamento do intervalo de confiança de 95% da distribuição lognormal para custos de acordo com o aumento dos descontos. Estas são, respectivamente, de 94,9%, 94,5% e 93,8% apresentados nos Gráficos 1, 2 e 3.

Para distribuição de probabilidade beta, apresentaram-se valores próximos a 95% de confiança. O infarto agudo do miocárdio apresentou 95,5% para Dmards e 94,8% para anti-TNF, Gráficos 4 e 5, respectivamente.

Gráfico 1 - Variação da razão custo-efetividade incremental sem desconto dos custos utilizados no modelo (*input*) versus distribuição de probabilidade dos parâmetros de custo para lognormal no evento coronariano isquêmico agudo.

Gráfico 2 - Variação da razão custo-efetividade incremental com desconto de 5% dos custos utilizados no modelo (*input*) versus distribuição de probabilidade dos parâmetros de custo para lognormal no evento coronariano isquêmico agudo.

Gráfico 3 - Variação da razão custo-efetividade incremental com desconto de 10% dos custos utilizados no modelo (*input*) *versus* distribuição de probabilidade dos parâmetros de custo para lognormal no evento coronariano isquêmico agudo.

Gráfico 4 - Probabilidade do parâmetro para evento coronariano isquêmico agudo em uso de DMARDS (ptAB_1) *versus* distribuição de probabilidade do parâmetro para beta.

Gráfico 5 - Probabilidade do parâmetro para evento coronariano isquêmico agudo em uso de anti-TNF (ptAB_2) *versus* distribuição de probabilidade do parâmetro para beta.

4.1.1 Análise de sensibilidade univariada

A análise univariada realizada de forma determinística pela margem preestabelecida dos menores e maiores custos dos parâmetros identificaram quais são os parâmetros mais impactantes na razão incremental de custo efetividade. Os resultados foram demonstrados de forma textual e após na forma de gráfico de tornado. Os parâmetros que não apresentaram alteração na RCEI não estão presentes na forma gráfica. As Tabelas 23, 24 e 25 apresentam a variação da razão incremental de custo efetividade sem e com descontos para evento coronariano isquêmico agudo.

Tabela 23 - Variação da razão incremental de custo-efetividade sem desconto para evento coronariano isquêmico agudo.

Parâmetros		Razão incremental de custo-efetividade - sem desconto		
Nome	Valor Base	Média	Mínimo	Máximo
Exames obrigatórios para início de tratamento - Dmard	R\$ 92,11	R\$ 34.710.029,31	R\$ 22.086.520,49	R\$ 58.145.179,97
Exames obrigatórios para início de tratamento - Dmard	R\$ 102,11	R\$ 34.675.768,97	R\$ 22.052.260,15	R\$ 58.110.919,62
Exames obrigatórios para início de tratamento - anti TNF	R\$ 88,24	R\$ 34.649.378,55	R\$ 26.652.618,48	R\$ 68.205.513,13
Exames obrigatórios para início de tratamento - anti TNF	R\$ 98,24	R\$ 34.683.648,90	R\$ 26.686.888,83	R\$ 68.239.783,48
Exames e consultas no 1º semestre - Dmard	R\$ 34,96	R\$ 34.658.230,46	R\$ 23.721.703,22	R\$ 63.864.472,28
Exames e consultas no 1º semestre - Dmard	R\$ 44,96	R\$ 34.658.230,46	R\$ 23.721.703,22	R\$ 63.864.472,28
Exames e consultas no 1º semestre - anti TNF	R\$ 31,26	R\$ 34.646.938,28	R\$ 23.028.291,56	R\$ 69.205.288,89
Exames e consultas no 1º semestre - anti TNF	R\$ 41,26	R\$ 34.646.938,28	R\$ 23.028.291,56	R\$ 69.205.288,89
Exames e consulta do 2º semestre em diante - Dmard	R\$ 14,98	R\$ 34.739.103,77	R\$ 26.835.855,21	R\$ 57.635.508,27
Exames e consulta do 2º semestre em diante - Dmard	R\$ 24,98	R\$ 34.704.843,43	R\$ 26.801.594,86	R\$ 57.601.247,93
Exames e consulta do 2º semestre em diante - anti TNF	R\$ 13,13	R\$ 34.881.652,48	R\$ 24.349.171,44	R\$ 64.857.790,86
Exames e consulta do 2º semestre em diante - anti TNF	R\$ 28,13	R\$ 34.933.058,00	R\$ 24.400.576,95	R\$ 64.909.196,38
Reação adversa - tratamento ambulatorial - Dmard	R\$ 2,31	R\$ 34.821.958,10	R\$ 24.431.941,36	R\$ 56.663.878,35
Reação adversa - tratamento ambulatorial - Dmard	R\$ 136,22	R\$ 34.363.177,82	R\$ 23.973.161,08	R\$ 56.205.098,07
Reação adversa - tratamento hospitalar - Dmard	R\$ 299,88	R\$ 36.099.683,99	R\$ 26.236.604,32	R\$ 117.490.887,82
Reação adversa - tratamento hospitalar - Dmard	R\$ 1.014,60	R\$ 33.651.028,62	R\$ 23.787.948,94	R\$ 115.042.232,45
Reação adversa - tratamento ambulatorial - anti TNF	R\$ 3,92	R\$ 34.327.044,55	R\$ 25.062.953,17	R\$ 78.642.057,82
Reação adversa - tratamento ambulatorial - anti TNF	R\$ 182,00	R\$ 34.937.330,85	R\$ 25.673.239,47	R\$ 79.252.344,12
Reação adversa - tratamento hospitalar - anti TNF	R\$ 250,35	R\$ 33.358.768,41	R\$ 22.216.925,48	R\$ 141.874.793,47
Reação adversa - tratamento hospitalar - anti TNF	R\$ 970,97	R\$ 35.828.358,01	R\$ 24.686.515,07	R\$ 144.344.383,07
Reação infusional - anti TNF	R\$ 0,15	R\$ 34.627.293,63	R\$ 26.629.387,59	R\$ 80.792.397,65
Reação infusional - anti TNF	R\$ 7,14	R\$ 34.651.248,60	R\$ 26.653.342,56	R\$ 80.816.352,62
Medicamento Dmard	R\$ 70,20	R\$ 35.071.511,43	R\$ 23.988.652,03	R\$ 63.541.244,25
Medicamento Dmard	R\$ 1.034,28	R\$ 38.375.446,84	R\$ 27.292.587,44	R\$ 66.845.179,67
Medicamento anti-TNF	R\$ 8.743,40	R\$ 28.922.331,16	R\$ 22.221.755,31	R\$ 31.274.917,77
Medicamento anti-TNF	R\$ 10.206,17	R\$ 33.935.294,41	R\$ 27.234.718,55	R\$ 36.287.881,02
Tratamento clínico do IAM	R\$ 1.132,47	R\$ 34.630.389,84	R\$ 27.373.247,67	R\$ 56.806.193,24
Tratamento clínico do IAM	R\$ 1.937,50	R\$ 34.630.389,84	R\$ 27.373.247,67	R\$ 56.806.193,24
Tratamento percutâneo do IAM	R\$ 3.810,84	R\$ 34.388.538,83	R\$ 25.347.214,00	R\$ 57.951.454,40
Tratamento percutâneo do IAM	R\$ 7.922,14	R\$ 34.388.538,83	R\$ 25.347.214,00	R\$ 57.951.454,40
Tratamento cirúrgico do IAM	R\$ 11.223,98	R\$ 34.490.013,08	R\$ 23.563.147,72	R\$ 67.895.412,09
Tratamento cirúrgico do IAM	R\$ 13.081,96	R\$ 34.490.013,08	R\$ 23.563.147,72	R\$ 67.895.412,09
Tratamento clínico / percutâneo / cirúrgico do IAM	R\$ 1.132,47	R\$ 34.450.645,28	R\$ 20.393.659,24	R\$ 80.226.623,47
Tratamento clínico / percutâneo / cirúrgico do IAM	R\$ 1.937,50	R\$ 34.450.645,28	R\$ 20.393.659,24	R\$ 80.226.623,47
Tratamento clínico / percutâneo / cirúrgico do IAM	R\$ 3.810,84	R\$ 34.450.645,28	R\$ 20.393.659,24	R\$ 80.226.623,47
Tratamento clínico / percutâneo / cirúrgico do IAM	R\$ 7.922,14	R\$ 34.450.645,28	R\$ 20.393.659,24	R\$ 80.226.623,47
Tratamento clínico / percutâneo / cirúrgico do IAM	R\$ 11.223,98	R\$ 34.450.645,28	R\$ 20.393.659,24	R\$ 80.226.623,47
Tratamento clínico / percutâneo / cirúrgico do IAM	R\$ 13.081,96	R\$ 34.450.645,28	R\$ 20.393.659,24	R\$ 80.226.623,47

Tabela 24 - Variação da razão incremental de custo-efetividade com desconto de 5% para evento coronariano isquêmico agudo.

Parâmetros		Razão incremental de custo-efetividade - com desconto 5% ao ano			
Nome	Valor Base	Média	Mínimo	Máximo	
Exames obrigatórios para início de tratamento - Dmard	R\$ 92,11	R\$ 29.463.898,97	R\$ 22.254.372,04	R\$ 46.441.558,50	
Exames obrigatórios para início de tratamento - Dmard	R\$ 102,11	R\$ 29.434.759,38	R\$ 22.225.232,44	R\$ 46.412.418,91	
Exames obrigatórios para início de tratamento - anti TNF	R\$ 88,24	R\$ 29.363.422,13	R\$ 21.957.930,35	R\$ 61.292.183,88	
Exames obrigatórios para início de tratamento - anti TNF	R\$ 98,24	R\$ 29.392.571,73	R\$ 21.987.079,95	R\$ 61.321.333,48	
Exames e consultas no 1º semestre - Dmard	R\$ 34,96	R\$ 29.546.737,59	R\$ 21.958.412,50	R\$ 53.091.051,52	
Exames e consultas no 1º semestre - Dmard	R\$ 44,96	R\$ 29.546.737,59	R\$ 21.958.412,50	R\$ 53.091.051,52	
Exames e consultas no 1º semestre - anti TNF	R\$ 31,26	R\$ 29.451.606,83	R\$ 21.682.742,58	R\$ 53.535.930,97	
Exames e consultas no 1º semestre - anti TNF	R\$ 41,26	R\$ 29.451.606,83	R\$ 21.682.742,58	R\$ 53.535.930,97	
Exames e consulta do 2º semestre em diante - Dmard	R\$ 14,98	R\$ 29.533.934,28	R\$ 21.974.946,47	R\$ 50.975.307,13	
Exames e consulta do 2º semestre em diante - Dmard	R\$ 24,98	R\$ 29.504.794,68	R\$ 21.945.806,87	R\$ 50.946.167,53	
Exames e consulta do 2º semestre em diante - anti TNF	R\$ 13,13	R\$ 29.528.942,99	R\$ 21.630.709,14	R\$ 53.128.767,15	
Exames e consulta do 2º semestre em diante - anti TNF	R\$ 28,13	R\$ 29.572.667,39	R\$ 21.674.433,54	R\$ 53.172.491,55	
Reação adversa - tratamento ambulatorial - Dmard	R\$ 2,31	R\$ 29.807.368,57	R\$ 18.149.928,47	R\$ 55.911.645,48	
Reação adversa - tratamento ambulatorial - Dmard	R\$ 136,22	R\$ 29.417.160,22	R\$ 17.759.720,11	R\$ 55.521.437,13	
Reação adversa - tratamento hospitalar - Dmard	R\$ 299,88	R\$ 30.636.165,40	R\$ 22.871.498,93	R\$ 46.690.189,28	
Reação adversa - tratamento hospitalar - Dmard	R\$ 1.014,60	R\$ 28.553.500,05	R\$ 20.788.833,57	R\$ 44.607.523,92	
Reação adversa - tratamento ambulatorial - anti TNF	R\$ 3,92	R\$ 29.310.533,90	R\$ 19.843.161,32	R\$ 62.405.174,36	
Reação adversa - tratamento ambulatorial - anti TNF	R\$ 182,00	R\$ 29.829.629,94	R\$ 20.362.257,36	R\$ 62.924.270,40	
Reação adversa - tratamento hospitalar - anti TNF	R\$ 250,35	R\$ 28.317.510,48	R\$ 17.966.653,46	R\$ 50.653.407,97	
Reação adversa - tratamento hospitalar - anti TNF	R\$ 970,97	R\$ 30.418.088,82	R\$ 20.067.231,80	R\$ 52.753.986,31	
Reação infusional - anti TNF	R\$ 0,15	R\$ 29.322.141,58	R\$ 19.014.251,18	R\$ 52.688.317,00	
Reação infusional - anti TNF	R\$ 7,14	R\$ 29.342.517,15	R\$ 19.034.626,75	R\$ 52.708.692,57	
Medicamento Dmard	R\$ 70,20	R\$ 30.220.982,10	R\$ 26.098.081,62	R\$ 58.313.412,22	
Medicamento Dmard	R\$ 1.034,28	R\$ 27.411.691,72	R\$ 23.288.791,24	R\$ 55.504.121,84	
Medicamento anti-TNF	R\$ 8.743,40	R\$ 24.604.562,01	R\$ 16.056.587,69	R\$ 26.563.649,60	
Medicamento anti-TNF	R\$ 10.206,17	R\$ 28.868.477,78	R\$ 20.320.503,45	R\$ 30.827.565,37	
Tratamento clínico do IAM	R\$ 1.132,47	R\$ 29.464.846,07	R\$ 22.806.871,01	R\$ 50.228.464,14	
Tratamento clínico do IAM	R\$ 1.937,50	R\$ 29.464.846,07	R\$ 22.806.871,01	R\$ 50.228.464,14	
Tratamento percutâneo do IAM	R\$ 3.810,84	R\$ 29.551.323,65	R\$ 20.198.150,09	R\$ 73.617.307,81	
Tratamento percutâneo do IAM	R\$ 7.922,14	R\$ 29.551.323,65	R\$ 20.198.150,09	R\$ 73.617.307,81	
Tratamento cirurgico do IAM	R\$ 11.223,98	R\$ 29.510.775,01	R\$ 22.635.694,40	R\$ 48.904.851,80	
Tratamento cirurgico do IAM	R\$ 13.081,96	R\$ 29.510.775,01	R\$ 22.635.694,40	R\$ 48.904.851,80	
Tratamento clínico / percutâneo / cirurgico do IAM	R\$ 1.132,47	R\$ 29.500.426,49	R\$ 22.419.471,29	R\$ 68.017.597,50	
Tratamento clínico / percutâneo / cirurgico do IAM	R\$ 1.937,50	R\$ 29.500.426,49	R\$ 22.419.471,29	R\$ 68.017.597,50	
Tratamento clínico / percutâneo / cirurgico do IAM	R\$ 3.810,84	R\$ 29.500.426,49	R\$ 22.419.471,29	R\$ 68.017.597,50	
Tratamento clínico / percutâneo / cirurgico do IAM	R\$ 7.922,14	R\$ 29.500.426,49	R\$ 22.419.471,29	R\$ 68.017.597,50	
Tratamento clínico / percutâneo / cirurgico do IAM	R\$ 11.223,98	R\$ 29.500.426,49	R\$ 22.419.471,29	R\$ 68.017.597,50	
Tratamento clínico / percutâneo / cirurgico do IAM	R\$ 13.081,96	R\$ 29.500.426,49	R\$ 22.419.471,29	R\$ 68.017.597,50	

Tabela 25 - Variação da razão incremental de custo-efetividade com desconto de 10% para evento coronariano isquêmico agudo.

Nome	Parâmetros	Razão incremental de custo-efetividade - com desconto 10% ao ano			
		Valor Base	Média	Mínimo	Máximo
Exames obrigatórios para início de tratamento - Dmard		R\$ 92,11	R\$ 25.937.058,46	R\$ 18.707.175,17	R\$ 58.917.298,06
Exames obrigatórios para início de tratamento - Dmard		R\$ 102,11	R\$ 25.911.538,74	R\$ 18.681.655,46	R\$ 58.891.778,34
Exames obrigatórios para início de tratamento - anti-TNF		R\$ 88,24	R\$ 25.886.188,01	R\$ 18.409.943,61	R\$ 103.737.496,68
Exames obrigatórios para início de tratamento - anti-TNF		R\$ 98,24	R\$ 25.911.717,72	R\$ 18.435.473,32	R\$ 103.763.026,40
Exames e consultas no 1º semestre - Dmard		R\$ 34,96	R\$ 25.948.388,17	R\$ 18.215.574,71	R\$ 77.172.032,33
Exames e consultas no 1º semestre - Dmard		R\$ 44,96	R\$ 25.948.388,17	R\$ 18.215.574,71	R\$ 77.172.032,33
Exames e consultas no 1º semestre - anti-TNF		R\$ 31,26	R\$ 25.937.021,46	R\$ 20.818.257,84	R\$ 54.769.162,07
Exames e consultas no 1º semestre - anti-TNF		R\$ 41,26	R\$ 25.937.021,46	R\$ 20.818.257,84	R\$ 54.769.162,07
Exames e consulta do 2º semestre em diante - Dmard		R\$ 14,98	R\$ 25.937.021,46	R\$ 20.818.257,84	R\$ 54.769.162,07
Exames e consulta do 2º semestre em diante - Dmard		R\$ 24,98	R\$ 25.937.021,46	R\$ 20.818.257,84	R\$ 54.769.162,07
Exames e consulta do 2º semestre em diante - anti-TNF		R\$ 13,13	R\$ 25.800.386,60	R\$ 19.755.548,03	R\$ 41.816.135,35
Exames e consulta do 2º semestre em diante - anti-TNF		R\$ 28,13	R\$ 25.838.681,17	R\$ 19.793.842,60	R\$ 41.854.429,92
Reação adversa - tratamento ambulatorial - Dmard		R\$ 2,31	R\$ 26.067.170,87	R\$ 21.238.448,87	R\$ 54.248.469,24
Reação adversa - tratamento ambulatorial - Dmard		R\$ 136,22	R\$ 25.725.436,39	R\$ 20.896.714,40	R\$ 53.906.734,76
Reação adversa - tratamento hospitalar - Dmard		R\$ 299,88	R\$ 26.906.773,79	R\$ 21.732.320,23	R\$ 48.456.793,90
Reação adversa - tratamento hospitalar - Dmard		R\$ 1.014,60	R\$ 25.082.828,89	R\$ 19.908.375,33	R\$ 46.632.849,00
Reação adversa - tratamento ambulatorial - anti-TNF		R\$ 3,92	R\$ 25.592.787,25	R\$ 12.794.563,51	R\$ 44.890.385,74
Reação adversa - tratamento ambulatorial - anti-TNF		R\$ 182,00	R\$ 26.047.420,38	R\$ 13.249.196,64	R\$ 45.345.018,86
Reação adversa - tratamento hospitalar - anti-TNF		R\$ 250,35	R\$ 24.690.116,16	R\$ 15.874.602,85	R\$ 39.183.812,62
Reação adversa - tratamento hospitalar - anti-TNF		R\$ 970,97	R\$ 26.529.838,31	R\$ 17.714.325,01	R\$ 41.023.534,77
Reação infusional - anti-TNF		R\$ 0,15	R\$ 25.777.592,86	R\$ 20.261.876,55	R\$ 55.387.379,42
Reação infusional - anti-TNF		R\$ 7,14	R\$ 25.795.438,13	R\$ 20.279.721,82	R\$ 55.405.224,69
Medicamento Dmard		R\$ 70,20	R\$ 26.474.865,04	R\$ 23.588.108,85	R\$ 45.275.602,80
Medicamento Dmard		R\$ 1.034,28	R\$ 24.014.560,58	R\$ 21.127.804,39	R\$ 42.815.298,34
Medicamento anti-TNF		R\$ 8.743,40	R\$ 21.555.883,30	R\$ 16.817.168,38	R\$ 23.709.548,95
Medicamento anti-TNF		R\$ 10.206,17	R\$ 25.290.293,08	R\$ 20.551.578,16	R\$ 27.443.958,73
Tratamento clínico do IAM		R\$ 1.132,47	R\$ 25.932.494,67	R\$ 18.278.036,46	R\$ 64.511.205,87
Tratamento clínico do IAM		R\$ 1.937,50	R\$ 25.932.494,67	R\$ 18.278.036,46	R\$ 64.511.205,87
Tratamento percutâneo do IAM		R\$ 3.810,84	R\$ 25.705.486,15	R\$ 19.483.277,92	R\$ 44.273.678,30
Tratamento percutâneo do IAM		R\$ 7.922,14	R\$ 25.705.486,15	R\$ 19.483.277,92	R\$ 44.273.678,30
Tratamento cirúrgico do IAM		R\$ 11.223,98	R\$ 25.869.488,91	R\$ 11.189.488,61	R\$ 46.692.352,54
Tratamento cirúrgico do IAM		R\$ 13.081,96	R\$ 25.869.488,91	R\$ 11.189.488,61	R\$ 46.692.352,54
Tratamento clínico/ percutâneo/ cirúrgico do IAM		R\$ 1.132,47	R\$ 25.907.338,24	R\$ 16.813.994,91	R\$ 47.035.781,32
Tratamento clínico / percutâneo / cirúrgico do IAM		R\$ 1.937,50	R\$ 25.907.338,24	R\$ 16.813.994,91	R\$ 47.035.781,32
Tratamento clínico / percutâneo / cirúrgico do IAM		R\$ 3.810,84	R\$ 25.907.338,24	R\$ 16.813.994,91	R\$ 47.035.781,32
Tratamento clínico / percutâneo / cirúrgico do IAM		R\$ 7.922,14	R\$ 25.907.338,24	R\$ 16.813.994,91	R\$ 47.035.781,32
Tratamento clínico / percutâneo / cirúrgico do IAM		R\$ 11.223,98	R\$ 25.907.338,24	R\$ 16.813.994,91	R\$ 47.035.781,32
Tratamento clínico / percutâneo / cirúrgico do IAM		R\$ 13.081,96	R\$ 25.907.338,24	R\$ 16.813.994,91	R\$ 47.035.781,32

O gráfico de tornado foi apresentado da seguinte forma: os parâmetros foram classificados em ordem decrescente segundo a maior variação média estabelecida na RCEI. Os Gráficos 6, 7 e 8 apresentam a variação da razão incremental de custo efetividade sem e com descontos para evento coronariano isquêmico agudo, de acordo com o parâmetro (*input*) mais baixo e mais alto utilizado no modelo.

Gráfico 6 - Variação da razão incremental de custo-efetividade sem desconto para evento coronariano isquêmico agudo de acordo com o parâmetro (*input*) mais baixo e mais alto utilizado no modelo.

Gráfico 7 - Variação da razão incremental de custo-efetividade com desconto de 5% para evento coronariano isquêmico agudo de acordo com o parâmetro (*input*) mais baixo e mais alto utilizado no modelo.

Gráfico 8 - Variação da razão incremental de custo-efetividade com desconto de 10% para evento coronariano isquêmico agudo de acordo com o parâmetro (*input*) mais baixo e mais alto utilizado no modelo.

A análise de limiar foi realizada para obter o valor adequado do parâmetro mais relevante do modelo, o medicamento anti-TNF, para atingirmos o valor de disposição a pagar por semestre em reais para evitar um infarto agudo do miocárdio. O custo médio deveria ser de R\$ 1.337,47 por semestre, determinando um valor de razão incremental de custo-efetividade de R\$ 86.628,04 mil no ano de 2015.

4.1.2 Análise de sensibilidade multivariada

O primeiro gráfico abaixo (Gráfico 9) representa a efetividade e o custo obtido na análise do modelo para evitarmos um novo caso de infarto agudo do miocárdio ao longo de 30 anos. Todas as simulações estão representadas no quadrante de maior custo e maior efetividade. De forma semelhante, o segundo gráfico (Gráfico 10) representa a efetividade e o valor de disposição a pagar recomendado pelo MS. Este aponta que 24,5% das simulações estão dentro desse limite.

Gráfico 9 - Razão incremental de custo-efetividade sem descontos para evento coronariano isquêmico agudo de acordo com o valor do modelo.

Gráfico 10 - Razão incremental de custo-efetividade sem descontos para evento coronariano isquêmico agudo de acordo com o valor de disposição a pagar.

Pela análise de meta, utilizando a função beta para distribuição de probabilidade de risco de IAM, foi possível calcular a mínima diferença de incidência nos 6 meses de uso de anti-TNF em relação aos DMARDs para alcançar o limite de disposição a pagar recomendado. Esta diferença deveria ser, em 2015, de 0,032; o que foi muito superior à diferença de incidência incluída no modelo de 0,003.

4.2 Óbito cardiovascular

A razão incremental de custo-efetividade sem e com descontos para evitarmos um óbito de causa cardiovascular entre 1000 indivíduos com artrite reumatoide no horizontal temporal de 30 anos quando comparamos a estratégia de referência e a estratégia sob análise apresentaram os seguintes resultados como mostram as Tabelas 26, 27 e 28:

Tabela 26 - Razão incremental de custo-efetividade sem desconto para óbito cardiovascular.

Sem descontos				
	Custo (por 1000 indivíduos)		IAM ou ACP ou CRM (por 1000 indivíduos)	
Estratégia	Custo esperado	Custo incremental	Efetividade Esperada	Efetividade Incremental
DMARDs	14.291.124,11	-	10.219,28	-
anti-TNF	96.151.873,86	81.860.749,75	10.217,95	-1,33
Razão incremental de custo-efetividade	61.634.231,69	por óbito cardiovascular evitado		

Tabela 27 - Razão incremental de custo-efetividade com 5% de desconto para óbito cardiovascular.

Com descontos - 5% / ano				
	Custo (por 1000 indivíduos)		IAM ou ACP ou CRM (por 1000 indivíduos)	
Estratégia	Custo esperado	Custo incremental	Efetividade Esperada	Efetividade Incremental
DMARDs	11.560.811,74	-	4.747,72	-
anti-TNF	77.870.463,98	66.309.652,24	4.745,85	-1,87
Razão incremental de custo-efetividade	35.425.670,65	por óbito cardiovascular evitado		

Tabela 28 - Razão incremental de custo-efetividade com 10% de desconto para óbito cardiovascular.

Com descontos - 10% / ano				
Estratégia	Custo (por 1000 indivíduos)		IAM ou ACP ou CRM (por 1000 indivíduos)	
	Custo esperado	Custo incremental	Efetividade Esperada	Efetividade Incremental
DMARDs	9.652.987,78	-	2.614,47	-
anti-TNF	65.085.505,44	55.432.517,66	2.612,44	-2,03
Razão incremental de custo-efetividade	27.334.595,61	por óbito cardiovascular evitado		

A fim de obter maior segurança dos resultados, também foi realizada uma comparação da razão incremental de custo-efetividade (*input*) sem desconto e com descontos *versus* distribuição de probabilidade dos parâmetros de custos para lognormal e de probabilidade dos parâmetros de óbito cardiovascular para beta. Observa-se uma aproximação do intervalo de confiança de 95% da distribuição lognormal para custos de acordo com o aumento dos descontos. Estas são, respectivamente, de 95,6%, 95,3% e 95,3% apresentados nos Gráficos 11, 12 e 13.

A distribuição de probabilidade beta apresentou valores próximos a 95% de confiança. Para óbito cardiovascular, apresentou 95,6% para Dmards e 95,3% para anti-TNF, Gráficos 14 e 15, respectivamente.

Gráfico 11 - Variação da razão custo-efetividade incremental sem desconto dos custos utilizados no modelo (*input*) *versus* distribuição de probabilidade dos parâmetros de custo para lognormal para óbito cardiovascular.

Gráfico 12 - Variação da razão custo-efetividade incremental com desconto de 5% dos custos utilizados no modelo (*input*) versus distribuição de probabilidade dos parâmetros de custo para lognormal para óbito cardiovascular.

Gráfico 13 - Variação da razão custo-efetividade incremental com desconto de 10% dos custos utilizados no modelo (*input*) versus distribuição de probabilidade dos parâmetros de custo para lognormal para óbito cardiovascular.

Gráfico 14 - Probabilidade do parâmetro para óbito cardiovascular em uso de DMARDS (ptAB_1) *versus* distribuição de probabilidade do parâmetro para beta.

Gráfico 15 - Probabilidade do parâmetro para óbito cardiovascular em uso de anti-TNF (ptAB_2) *versus* distribuição de probabilidade do parâmetro para beta.

4.2.1 Análise de sensibilidade univariada

A análise univariada realizada de forma determinística pela variação preestabelecida dos menores e maiores custos dos parâmetros identificaram quais são os parâmetros mais impactantes na razão incremental de custo-efetividade. Os resultados foram demonstrados em tabela de forma textual e gráfico na forma de tornado. Os parâmetros que não apresentaram alteração na RCEI não estão presentes na forma gráfica. As Tabelas 29, 30 e 31 apresentam a variação da razão incremental de custo-efetividade sem e com descontos para óbito cardiovascular.

Tabela 29 - Variação da razão incremental de custo-efetividade sem desconto para óbito cardiovascular.

Parâmetros	Razão incremental de custo-efetividade - sem desconto			
	Valor Base	Média	Mínimo	Máximo
Exames obrigatórios para início de tratamento - Dmard	R\$ 92,11	R\$ 68.171.645,13	R\$ 58.647.123,84	R\$ 153.039.947,88
Exames obrigatórios para início de tratamento - Dmard	R\$ 102,11	R\$ 68.102.379,50	R\$ 58.577.858,21	R\$ 152.970.682,25
Exames obrigatórios para início de tratamento - anti TNF	R\$ 88,24	R\$ 67.870.924,25	R\$ 59.270.568,68	R\$ 119.446.816,44
Exames obrigatórios para início de tratamento - anti TNF	R\$ 98,24	R\$ 67.940.210,10	R\$ 59.339.854,52	R\$ 119.516.102,29
Exames e consultas no 1º semestre - Dmard	R\$ 34,96	R\$ 67.873.382,12	R\$ 56.401.216,79	R\$ 100.003.312,61
Exames e consultas no 1º semestre - Dmard	R\$ 44,96	R\$ 67.873.382,12	R\$ 56.401.216,79	R\$ 100.003.312,61
Exames e consultas no 1º semestre - anti TNF	R\$ 31,26	R\$ 67.800.990,71	R\$ 57.496.556,15	R\$ 115.371.695,41
Exames e consultas no 1º semestre - anti TNF	R\$ 41,26	R\$ 67.800.990,71	R\$ 57.496.556,15	R\$ 115.371.695,41
Exames e consulta do 2º semestre em diante - Dmard	R\$ 14,98	R\$ 68.244.367,95	R\$ 60.106.590,90	R\$ 104.288.064,72
Exames e consulta do 2º semestre em diante - Dmard	R\$ 24,98	R\$ 68.175.102,32	R\$ 60.037.325,27	R\$ 104.218.799,09
Exames e consulta do 2º semestre em diante - anti TNF	R\$ 13,13	R\$ 67.711.251,59	R\$ 59.412.973,50	R\$ 137.158.615,22
Exames e consulta do 2º semestre em diante - anti TNF	R\$ 28,13	R\$ 67.815.180,36	R\$ 59.516.902,27	R\$ 137.262.543,99
Reação adversa - tratamento ambulatorial - Dmard	R\$ 2,31	R\$ 68.121.076,99	R\$ 57.990.725,03	R\$ 122.890.826,18
Reação adversa - tratamento ambulatorial - Dmard	R\$ 136,22	R\$ 67.193.540,95	R\$ 57.063.188,99	R\$ 121.963.290,14
Reação adversa - tratamento hospitalar - Dmard	R\$ 299,88	R\$ 70.697.034,03	R\$ 61.965.266,09	R\$ 141.113.444,68
Reação adversa - tratamento hospitalar - Dmard	R\$ 1.014,60	R\$ 65.746.480,99	R\$ 57.014.713,05	R\$ 136.162.891,63
Reação adversa - tratamento ambulatorial - anti TNF	R\$ 3,92	R\$ 67.226.118,69	R\$ 55.991.182,92	R\$ 116.581.875,81
Reação adversa - tratamento ambulatorial - anti TNF	R\$ 182,00	R\$ 68.459.961,04	R\$ 57.225.025,27	R\$ 117.815.718,17
Reação adversa - tratamento hospitalar - anti TNF	R\$ 250,35	R\$ 64.633.472,12	R\$ 57.050.449,98	R\$ 136.548.912,78
Reação adversa - tratamento hospitalar - anti TNF	R\$ 970,97	R\$ 69.626.348,79	R\$ 62.043.326,65	R\$ 141.541.789,45
Reação infusional - anti TNF	R\$ 0,15	R\$ 67.429.948,66	R\$ 57.244.207,59	R\$ 103.818.426,55
Reação infusional - anti TNF	R\$ 7,14	R\$ 67.478.379,47	R\$ 57.292.638,40	R\$ 103.866.857,35
Medicamento Dmard	R\$ 70,20	R\$ 71.723.832,58	R\$ 64.539.145,90	R\$ 127.702.693,05
Medicamento Dmard	R\$ 1.034,28	R\$ 65.046.071,81	R\$ 57.861.385,12	R\$ 121.024.932,28
Medicamento anti-TNF	R\$ 8.743,40	R\$ 56.180.912,09	R\$ 51.484.619,70	R\$ 61.136.799,43
Medicamento anti-TNF	R\$ 10.206,17	R\$ 66.315.837,86	R\$ 61.619.545,48	R\$ 71.271.725,21
Tratamento clínico do IAM	R\$ 1.132,47	R\$ 67.747.683,41	R\$ 59.917.111,47	R\$ 139.468.500,87
Tratamento clínico do IAM	R\$ 1.937,50	R\$ 67.747.683,41	R\$ 59.917.111,47	R\$ 139.468.500,87
Tratamento percutâneo do IAM	R\$ 3.810,84	R\$ 68.200.117,14	R\$ 59.519.736,66	R\$ 109.242.094,29
Tratamento percutâneo do IAM	R\$ 7.922,14	R\$ 68.200.117,14	R\$ 59.519.736,66	R\$ 109.242.094,29
Tratamento cirurgico do IAM	R\$ 11.223,98	R\$ 67.553.694,32	R\$ 59.929.623,26	R\$ 118.639.367,00
Tratamento cirurgico do IAM	R\$ 13.081,96	R\$ 67.553.694,32	R\$ 59.929.623,26	R\$ 118.639.367,00
Tratamento clínico / percutâneo / cirurgico do IAM	R\$ 1.132,47	R\$ 68.000.428,70	R\$ 58.838.595,86	R\$ 128.553.418,59
Tratamento clínico / percutâneo / cirurgico do IAM	R\$ 1.937,50	R\$ 68.000.428,70	R\$ 58.838.595,86	R\$ 128.553.418,59
Tratamento clínico / percutâneo / cirurgico do IAM	R\$ 3.810,84	R\$ 68.000.428,70	R\$ 58.838.595,86	R\$ 128.553.418,59
Tratamento clínico / percutâneo / cirurgico do IAM	R\$ 7.922,14	R\$ 68.000.428,70	R\$ 58.838.595,86	R\$ 128.553.418,59
Tratamento clínico / percutâneo / cirurgico do IAM	R\$ 11.223,98	R\$ 68.000.428,70	R\$ 58.838.595,86	R\$ 128.553.418,59
Tratamento clínico / percutâneo / cirurgico do IAM	R\$ 13.081,96	R\$ 68.000.428,70	R\$ 58.838.595,86	R\$ 128.553.418,59

Tabela 30 - Variação da razão incremental de custo-efetividade com 5% de desconto para óbito cardiovascular.

Parâmetros		Razão incremental de custo-efetividade - com desconto 5% ao ano			
Nome	Valor Base	Média	Mínimo	Máximo	
Exames obrigatórios para início de tratamento - Dmard	R\$ 92,11	R\$ 38.897.224,67	R\$ 34.683.005,99	R\$ 100.097.625,37	
Exames obrigatórios para início de tratamento - Dmard	R\$ 102,11	R\$ 38.857.413,54	R\$ 34.643.194,86	R\$ 100.057.814,24	
Exames obrigatórios para início de tratamento - anti-TNF	R\$ 88,24	R\$ 38.961.875,97	R\$ 34.617.335,45	R\$ 70.495.165,35	
Exames obrigatórios para início de tratamento - anti-TNF	R\$ 98,24	R\$ 39.001.700,76	R\$ 34.657.160,23	R\$ 70.534.990,14	
Exames e consultas no 1º semestre - Dmard	R\$ 34,96	R\$ 39.169.247,33	R\$ 33.173.605,56	R\$ 112.303.400,91	
Exames e consultas no 1º semestre - Dmard	R\$ 44,96	R\$ 39.169.247,33	R\$ 33.173.605,56	R\$ 112.303.400,91	
Exames e consultas no 1º semestre - anti-TNF	R\$ 31,26	R\$ 38.849.927,57	R\$ 34.636.045,74	R\$ 87.406.239,63	
Exames e consultas no 1º semestre - anti-TNF	R\$ 41,26	R\$ 38.849.927,57	R\$ 34.636.045,74	R\$ 87.406.239,63	
Exames e consulta do 2º semestre em diante - Dmard	R\$ 14,98	R\$ 39.018.062,49	R\$ 33.283.591,45	R\$ 73.933.966,24	
Exames e consulta do 2º semestre em diante - Dmard	R\$ 24,98	R\$ 38.978.251,37	R\$ 33.243.780,33	R\$ 73.894.155,12	
Exames e consulta do 2º semestre em diante - anti-TNF	R\$ 13,13	R\$ 39.102.029,43	R\$ 34.481.109,69	R\$ 72.654.371,68	
Exames e consulta do 2º semestre em diante - anti-TNF	R\$ 28,13	R\$ 39.161.766,61	R\$ 34.540.846,86	R\$ 72.714.108,85	
Reação adversa - tratamento ambulatorial - Dmard	R\$ 2,31	R\$ 39.246.356,54	R\$ 34.710.408,49	R\$ 69.951.127,18	
Reação adversa - tratamento ambulatorial - Dmard	R\$ 136,22	R\$ 38.713.245,79	R\$ 34.177.297,74	R\$ 69.418.016,43	
Reação adversa - tratamento hospitalar - Dmard	R\$ 299,88	R\$ 40.661.107,18	R\$ 35.949.669,69	R\$ 82.648.319,05	
Reação adversa - tratamento hospitalar - Dmard	R\$ 1.014,60	R\$ 37.815.726,60	R\$ 33.104.289,12	R\$ 79.802.938,47	
Reação adversa - tratamento ambulatorial - anti-TNF	R\$ 3,92	R\$ 38.617.452,14	R\$ 33.571.844,46	R\$ 67.479.311,34	
Reação adversa - tratamento ambulatorial - anti-TNF	R\$ 182,00	R\$ 39.326.651,91	R\$ 34.281.044,24	R\$ 68.188.511,12	
Reação adversa - tratamento hospitalar - anti-TNF	R\$ 250,35	R\$ 37.302.967,10	R\$ 32.719.569,61	R\$ 64.430.536,49	
Reação adversa - tratamento hospitalar - anti-TNF	R\$ 970,97	R\$ 40.172.820,77	R\$ 35.589.423,27	R\$ 67.300.390,16	
Reação infusional - anti-TNF	R\$ 0,15	R\$ 39.018.431,90	R\$ 34.083.580,31	R\$ 78.878.204,02	
Reação infusional - anti-TNF	R\$ 7,14	R\$ 39.046.269,43	R\$ 34.111.417,83	R\$ 78.906.041,55	
Medicamento Dmard	R\$ 70,20	R\$ 41.134.450,96	R\$ 36.486.607,17	R\$ 108.578.839,16	
Medicamento Dmard	R\$ 1.034,28	R\$ 37.296.340,23	R\$ 32.648.496,44	R\$ 104.740.728,42	
Medicamento anti-TNF	R\$ 8.743,40	R\$ 32.294.006,53	R\$ 30.297.861,84	R\$ 34.625.341,08	
Medicamento anti-TNF	R\$ 10.206,17	R\$ 38.119.456,62	R\$ 36.123.311,93	R\$ 40.450.791,17	
Tratamento clínico do IAM	R\$ 1.132,47	R\$ 39.022.798,45	R\$ 34.178.165,42	R\$ 70.053.440,23	
Tratamento clínico do IAM	R\$ 1.937,50	R\$ 39.022.798,45	R\$ 34.178.165,42	R\$ 70.053.440,23	
Tratamento percutâneo do IAM	R\$ 3.810,84	R\$ 38.657.367,52	R\$ 33.365.789,93	R\$ 72.989.226,66	
Tratamento percutâneo do IAM	R\$ 7.922,14	R\$ 38.657.367,52	R\$ 33.365.789,93	R\$ 72.989.226,66	
Tratamento cirúrgico do IAM	R\$ 11.223,98	R\$ 39.024.372,33	R\$ 34.359.120,73	R\$ 91.498.389,34	
Tratamento cirúrgico do IAM	R\$ 13.081,96	R\$ 39.024.372,33	R\$ 34.359.120,73	R\$ 91.498.389,34	
Tratamento clínico / percutâneo / cirúrgico do IAM	R\$ 1.132,47	R\$ 38.942.370,20	R\$ 33.225.333,13	R\$ 88.085.406,09	
Tratamento clínico / percutâneo / cirúrgico do IAM	R\$ 1.937,50	R\$ 38.942.370,20	R\$ 33.225.333,13	R\$ 88.085.406,09	
Tratamento clínico / percutâneo / cirúrgico do IAM	R\$ 3.810,84	R\$ 38.942.370,20	R\$ 33.225.333,13	R\$ 88.085.406,09	
Tratamento clínico / percutâneo / cirúrgico do IAM	R\$ 7.922,14	R\$ 38.942.370,20	R\$ 33.225.333,13	R\$ 88.085.406,09	
Tratamento clínico / percutâneo / cirúrgico do IAM	R\$ 11.223,98	R\$ 38.942.370,20	R\$ 33.225.333,13	R\$ 88.085.406,09	
Tratamento clínico / percutâneo / cirúrgico do IAM	R\$ 13.081,96	R\$ 38.942.370,20	R\$ 33.225.333,13	R\$ 88.085.406,09	

Tabela 31 - Variação da razão incremental de custo-efetividade com 10% desconto para óbito cardiovascular.

Parâmetros		Razão incremental de custo-efetividade - com desconto 10% ao ano			
Nome	Valor Base	Média	Mínimo	Máximo	
Exames obrigatórios para início de tratamento - Dmard	R\$ 92,11	R\$ 30.066.653,58	R\$ 26.162.939,45	R\$ 50.269.505,27	
Exames obrigatórios para início de tratamento - Dmard	R\$ 102,11	R\$ 30.097.383,41	R\$ 26.193.669,28	R\$ 50.300.235,10	
Exames obrigatórios para início de tratamento - anti-TNF	R\$ 88,24	R\$ 30.061.423,15	R\$ 26.041.580,14	R\$ 52.031.681,20	
Exames obrigatórios para início de tratamento - anti-TNF	R\$ 98,24	R\$ 30.092.152,98	R\$ 26.072.309,97	R\$ 52.062.411,03	
Exames e consultas no 1º semestre - Dmard	R\$ 34,96	R\$ 30.021.256,09	R\$ 25.917.112,41	R\$ 69.859.214,11	
Exames e consultas no 1º semestre - Dmard	R\$ 44,96	R\$ 30.021.256,09	R\$ 25.917.112,41	R\$ 69.859.214,11	
Exames e consultas no 1º semestre - anti-TNF	R\$ 31,26	R\$ 30.024.209,93	R\$ 26.679.155,05	R\$ 49.900.532,36	
Exames e consultas no 1º semestre - anti-TNF	R\$ 41,26	R\$ 30.024.209,93	R\$ 26.679.155,05	R\$ 49.900.532,36	
Exames e consulta do 2º semestre em diante - Dmard	R\$ 14,98	R\$ 29.993.280,94	R\$ 25.164.046,09	R\$ 60.055.951,47	
Exames e consulta do 2º semestre em diante - Dmard	R\$ 24,98	R\$ 29.962.563,14	R\$ 25.133.328,30	R\$ 60.025.233,67	
Exames e consulta do 2º semestre em diante - anti-TNF	R\$ 13,13	R\$ 30.027.995,35	R\$ 25.955.440,23	R\$ 63.142.550,03	
Exames e consulta do 2º semestre em diante - anti-TNF	R\$ 28,13	R\$ 30.074.090,10	R\$ 26.001.534,98	R\$ 63.188.644,77	
Reação adversa - tratamento ambulatorial - Dmard	R\$ 2,31	R\$ 30.262.705,68	R\$ 26.641.823,69	R\$ 70.991.219,60	
Reação adversa - tratamento ambulatorial - Dmard	R\$ 136,22	R\$ 29.851.363,69	R\$ 26.230.481,71	R\$ 70.579.877,61	
Reação adversa - tratamento hospitalar - Dmard	R\$ 299,88	R\$ 31.262.258,27	R\$ 26.366.010,06	R\$ 60.286.731,59	
Reação adversa - tratamento hospitalar - Dmard	R\$ 1.014,60	R\$ 29.066.796,06	R\$ 24.170.547,85	R\$ 58.091.269,38	
Reação adversa - tratamento ambulatorial - anti-TNF	R\$ 3,92	R\$ 30.087.257,34	R\$ 24.875.677,91	R\$ 92.269.119,00	
Reação adversa - tratamento ambulatorial - anti-TNF	R\$ 182,00	R\$ 30.634.494,18	R\$ 25.422.914,74	R\$ 92.816.355,84	
Reação adversa - tratamento hospitalar - anti-TNF	R\$ 250,35	R\$ 28.861.626,62	R\$ 25.375.264,53	R\$ 68.716.620,20	
Reação adversa - tratamento hospitalar - anti-TNF	R\$ 970,97	R\$ 31.076.079,74	R\$ 27.589.717,65	R\$ 70.931.073,31	
Reação infusional - anti-TNF	R\$ 0,15	R\$ 30.162.940,38	R\$ 25.713.802,45	R\$ 69.747.312,80	
Reação infusional - anti-TNF	R\$ 7,14	R\$ 30.184.420,53	R\$ 25.735.282,61	R\$ 69.768.792,95	
Medicamento Dmard	R\$ 70,20	R\$ 31.739.185,18	R\$ 27.680.679,41	R\$ 57.419.650,42	
Medicamento Dmard	R\$ 1.034,28	R\$ 28.777.744,04	R\$ 24.719.238,27	R\$ 54.458.209,28	
Medicamento anti-TNF	R\$ 8.743,40	R\$ 24.928.159,12	R\$ 18.888.136,61	R\$ 26.454.817,55	
Medicamento anti-TNF	R\$ 10.206,17	R\$ 29.423.226,68	R\$ 23.383.204,17	R\$ 30.949.885,11	
Tratamento clínico do IAM	R\$ 1.132,47	R\$ 30.037.118,72	R\$ 26.801.359,08	R\$ 57.060.439,38	
Tratamento clínico do IAM	R\$ 1.937,50	R\$ 30.037.118,72	R\$ 26.801.359,08	R\$ 57.060.439,38	
Tratamento percutâneo do IAM	R\$ 3.810,84	R\$ 30.179.072,41	R\$ 26.173.412,49	R\$ 54.839.855,21	
Tratamento percutâneo do IAM	R\$ 7.922,14	R\$ 30.179.072,41	R\$ 26.173.412,49	R\$ 54.839.855,21	
Tratamento cirúrgico do IAM	R\$ 11.223,98	R\$ 30.061.555,37	R\$ 25.557.274,74	R\$ 62.289.362,42	
Tratamento cirúrgico do IAM	R\$ 13.081,96	R\$ 30.061.555,37	R\$ 25.557.274,74	R\$ 62.289.362,42	
Tratamento clínico / percutâneo / cirúrgico do IAM	R\$ 1.132,47	R\$ 30.162.788,79	R\$ 26.416.960,73	R\$ 54.435.312,89	
Tratamento clínico / percutâneo / cirúrgico do IAM	R\$ 1.937,50	R\$ 30.162.788,79	R\$ 26.416.960,73	R\$ 54.435.312,89	
Tratamento clínico / percutâneo / cirúrgico do IAM	R\$ 3.810,84	R\$ 30.162.788,79	R\$ 26.416.960,73	R\$ 54.435.312,89	
Tratamento clínico / percutâneo / cirúrgico do IAM	R\$ 7.922,14	R\$ 30.162.788,79	R\$ 26.416.960,73	R\$ 54.435.312,89	
Tratamento clínico / percutâneo / cirúrgico do IAM	R\$ 11.223,98	R\$ 30.162.788,79	R\$ 26.416.960,73	R\$ 54.435.312,89	
Tratamento clínico / percutâneo / cirúrgico do IAM	R\$ 13.081,96	R\$ 30.162.788,79	R\$ 26.416.960,73	R\$ 54.435.312,89	

O gráfico de tornado foi apresentado da seguinte forma: os parâmetros foram classificados em ordem decrescente segundo a maior variação média estabelecida na RCEI. Os Gráficos 16, 17 e 18 apresentam a variação da razão incremental de custo efetividade sem e com descontos para óbito cardiovascular, de acordo com o parâmetro (*input*) mais baixo e mais alto utilizado no modelo.

Gráfico 16 - Variação da razão incremental de custo-efetividade sem desconto para óbito cardiovascular de acordo com o parâmetro (*input*) mais baixo e mais alto utilizado no modelo.

Gráfico 17 - Variação da razão incremental de custo-efetividade com desconto de 5% para óbito cardiovascular de acordo com o parâmetro (*input*) mais baixo e mais alto utilizado no modelo.

Gráfico 18 - Variação da razão incremental de custo-efetividade com desconto de 10% para óbito cardiovascular de acordo com o parâmetro (*input*) mais baixo e mais alto utilizado no modelo.

A análise de limiar foi realizada para obter o valor adequado do parâmetro mais relevante do modelo, o medicamento anti-TNF, para atingirmos o valor de disposição a pagar por semestre em reais para evitar um óbito cardiovascular. O custo médio semestral deveria ser de R\$ 954,22 determinando um valor de razão incremental de custo-efetividade de R\$ 86.627,01 mil no ano de 2015.

4.2.2 Análise de sensibilidade multivariada

O primeiro gráfico (Gráfico 19) abaixo representa a efetividade e o custo obtido na análise do modelo para evitarmos um óbito cardiovascular ao longo de 30 anos. Todas as simulações estão representadas no quadrante de maior custo e maior efetividade. De forma semelhante, o segundo gráfico (Gráfico 20) representa a efetividade e o valor de disposição

a pagar recomendado pelo MS. Este aponta que 35,4% das simulações estão dentro desse limite.

Gráfico 19 - Razão incremental de custo-efetividade sem descontos para óbito cardiovascular de acordo com o valor do modelo.

Gráfico 20 - Razão incremental de custo-efetividade sem descontos para óbito cardiovascular de acordo com o valor de disposição a pagar.

Com a análise de meta, utilizando a função beta para distribuição de probabilidade de risco para óbito cardiovascular, foi possível calcular a mínima diferença de incidência nos 6 meses de uso de anti-TNF em relação aos DMARDs para alcançarmos o limite de disposição a pagar recomendado. Esta diferença deveria ser em 2015 de 0,071; o que foi muito superior à incluída no modelo.

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

Os achados da análise econômica de custo-efetividade para indivíduos com artrite reumatoide para infarto agudo do miocárdio e óbito cardiovascular quando comparada a estratégia de tratamento medicamentoso de Dmards em relação à anti-TNF apontam para uma relação desfavorável de disposição a pagar.

Os valores das razões incrementais de custo-efetividade, análise univariada e multivariada com horizonte temporal de 30 anos ultrapassam a recomendação do MS de 3 vezes o produto interno bruto per capita, PIB per capita, do país no ano da avaliação¹⁰⁶. Neste caso, no ano de 2015, no Brasil, segundo IBGE¹⁰⁴, foi de R\$ 28.876 mil reais. Desse modo, a disposição a pagar poderia ser de até R\$ 86.628 mil reais/ano (R\$ 0,87 milhões de reais) ou R\$ 2.598.840 mil reais/30 anos (R\$ 2,6 bilhões de reais).

A partir dos resultados obtidos para infarto agudo do miocárdio, foi possível observar que ocorreu uma pequena variação da efetividade sem e com desconto, respectivamente, de 2,69 para 2,44 do número de casos evitados. Após análise comparativa dos RCEI (*input*) com distribuição de probabilidade utilizando função lognormal com intervalo de confiança de 95%, observou-se proximidade entre os percentuais obtidos: sem desconto 94,9%, com desconto de 5% ao ano 94,5% e com desconto de 10% ao ano 93,8%; isto estabelece maior confiabilidade dos valores dos parâmetros inseridos no modelo.

Com a análise univariada, constatou-se que o parâmetro com o maior impacto sobre a variação de RCEI foi o medicamento anti-TNF. Os demais parâmetros apresentaram influência semelhante entre si, enquanto alguns não foram apresentados no gráfico de tornado por não alterarem o RCEI.

A análise multivariada descartou uma relação de custo-efetividade de acordo com o valor de disposição a pagar recomendado pelo MS. Caso

fosse utilizado este custo como referência, somente em 24,5% das simulações representariam o cenário ideal.

Da mesma forma que ocorreu na doença arterial coronariana, os resultados da análise para óbito cardiovascular apontam para uma relação de custo-efetividade desfavorável. Ao longo do horizonte temporal de 30 anos, foi possível observar que ocorreu uma mínima variação da efetividade de 1,33 para 2,03 do número de casos evitados. Após análise comparativa dos RCEI (*input*) com distribuição de probabilidade utilizando função lognormal com intervalo de confiança de 95%, observaram-se valores muito próximos entre os percentuais obtidos: sem desconto 95,6%, com desconto de 5% e 10% ao ano 95,3%. Isto estabelece maior confiabilidade dos valores dos parâmetros inseridos no modelo.

Pela análise univariada, constatou-se que o parâmetro com o maior impacto sobre a variação de RCEI foi novamente o medicamento anti-TNF. Os demais parâmetros apresentaram influência semelhante entre si, enquanto alguns não foram apresentados no gráfico de tornado por não alterarem o RCEI.

A análise multivariada descartou novamente uma relação de custo efetividade de acordo com o valor de disposição a pagar recomendado pelo MS para óbito CV. Caso fosse utilizado este custo como referência, em torno de 35,4% das simulações representariam o cenário ideal.

Todas as análises realizadas estabelecem uma relação desfavorável da estratégia do tratamento medicamentoso com anti-TNF quando comparado à estratégia dominante com Dmards para evitar um novo evento isquêmico coronariano e óbito cardiovascular de acordo com o limite recomendado no Brasil em 2015.

Há evidência atual de que o grupo de medicamento anti-TNF após exposição de 6 meses quando comparado com placebo e DMARDs não reduz a razão de chance de óbito por todas as causas a curto e médio prazo¹³¹. A partir desse fato, optou-se por realizar a análise apenas para óbito cardiovascular. Outro aspecto considerado na construção do modelo levou em consideração um estudo realizado com base de dados da coorte

de pacientes com AR da Alemanha. Este revelou que o aumento do risco de IAM está relacionado aos marcadores de atividade inflamatória VHS e PCR nos 6 primeiros meses de doença, mas não ao DAS 28 composto adicionalmente pela contagem de 28 articulações dolorosas ou edemaciadas e utilizado para determinar remissão ou não da doença. Desse modo, foi descartado na elaboração do modelo o aspecto de estado de remissão ou atividade, mensurado pelo DAS 28¹³².

As limitações do estudo foram relacionadas a escassez de dados epidemiológicos de probabilidade de transição dos estados de saúde para o período de 6 meses do ciclo. Os dados utilizados no modelo são oriundos de um único estudo realizado nos Estados Unidos com informações de banco de dados em saúde de uma coorte com AR. Por meio dele, obtivemos a incidência de novo de IAM e óbito ocorridos nos primeiros 6 meses de exposição para cada estratégia medicamentosa estudada. Não foram utilizados dados abrangentes ao cenário nacional específico a AR devido à falta de estudos publicados com essas informações, além de não serem disponíveis no DATASUS do MS, decorrente da falta de integração das bases de dados existentes. Ainda, as características de acesso ao serviço de saúde diferem entre os países, em que o Brasil apresenta uma predominância pelo sistema público de saúde, enquanto, nos Estados Unidos, o sistema privado de saúde. Além das características assistenciais, os diferentes padrões genéticos entre essas duas populações podem influenciar na gravidade de doença e, por consequência, as respostas clínicas do tratamento medicamentoso para cada estratégia avaliada. O recurso, a sequência e o prazo mínimo de uso do tratamento medicamentoso da AR seguidos no Brasil e nos Estados Unidos são iguais conforme os respectivos consensos dos países^{27,133}. Por fim, a prevalência de fatores de risco tradicionais para doença cardiovascular entre pacientes com AR em diferentes países pode contribuir para variadas incidências de IAM^{58,134-136}.

Os custos do tratamento da doença arterial isquêmica aguda coronariana e as reações adversas graves que necessitaram internação

hospitalar foram obtidos pelo valor médio da AIH do Brasil no ano de 2015 pagos pelo SUS à população geral sem ser dados exclusivos aos pacientes com AR.

Em decorrente dos dados disponíveis serem exclusivamente de estudos clínicos para os 6 meses iniciais conforme o ciclo de transição estabelecido no presente estudo, as probabilidades de ocorrer um evento adverso leve tratado ambulatorialmente e de reação infusional utilizados no modelo foram referentes ao primeiro ano de tratamento com Dmards e anti-TNF oriundos de estudos observacionais. Assim, foram assumidos que estas probabilidades seriam iguais nos dois períodos.

A probabilidade utilizada no modelo para óbito por infarto agudo do miocárdio e óbito geral, quando retiradas as causas mal definidas e, de acordo com a faixa etária, foram oriundas do sistema de informação de mortalidade (SIM) do ano de 2014, último ano com dados disponíveis no site do DATASUS, por isso difere do ano de análise do estudo; além do estudo de coorte de pacientes com AR na cidade de Blumenau¹³⁷. Para tal, foram assumidas as mesmas taxas de mortalidade. Ainda, os dados de mortalidade após 30 dias do IAM por causas cardiovasculares ou outras foram retirados de um estudo realizado na Austrália entre 2001 a 2003⁶⁹.

Outra possível limitação diz respeito ao pouco tempo de exposição ao medicamento anti-TNF correspondente aos 6 meses avaliados no modelo. Há estudos que indicam que somente após o 16º mês de uso do medicamento até o terceiro ano poderiam se evidenciar diferenças marcantes da incidência de doença coronariana entre as duas estratégias medicamentosas^{63,68}.

A estratégia empregada para equilibrar as limitações existentes no estudo foram utilizar para análise somente os recursos disponíveis na lista de medicamentos do RENAME/SUS para tratamento de reações adversas e infusionais, seguir a conduta terapêutica estabelecida em guias elaborados pelo MS para atenção básica em saúde e consensos brasileiros das especialidades médicas do Brasil. Os custos dos tratamentos foram os menores valores da lista nacional de preços máximos de medicamentos por

princípio ativo, para compras públicas, preço fábrica e preço máximo de venda ao governo elaborada pela ANVISA no de 2015 para cada reação. Os custos hospitalares foram os valores médios da AIH do Brasil no ano de 2015 pagos pelo SUS, o que reflete o gasto real do SUS. Em decorrência de um protocolo de tratamento para AR estabelecido pelo PCTD do MS, respeitou-se a equidade e universalidade dos pacientes de acesso ao tratamento e pelo fato de todos os recursos vinculados as reações adversas da análise fazerem parte e serem dispensados pelo SUS, torna-se possível a generalização dos resultados obtidos para o cenário nacional.

O conhecimento atual da análise de custo-efetividade no campo da AR apresenta estudos com interesse vinculados de forma predominante a doença, por meio de DAS 28^{80,81}, HAQ⁸² e QALY^{83,84}, que representam, respectivamente: o aspecto de atividade inflamatória da doença, resposta ao tratamento; o grau incapacidade física decorrente da doença, evitada pelo tratamento; e a melhora na qualidade de vida em decorrência do tratamento. Apesar de apresentar maior morbidade por doença cardiovascular do que a população geral e mortalidade prematura desencadeadas pela AR, as estratégias medicamentosas para esses desfechos não foram objeto de análise econômica. Até dezembro de 2016, não havia estudo citado pela base Pubmed com objetivos semelhantes aos do presente estudo.

6 CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

Todas as análises de custo-efetividade realizadas demonstraram que o parâmetro de maior relevância foi o medicamento anti-TNF em relação aos demais. Com a análise de meta, foi possível determinar que a pequena diferença de incidência dos desfechos de acordo com o ciclo de transição estabelecido no estudo e o alto custo do medicamento prejudicam a obtenção de um limiar aceitável da razão de custo efetividade incremental.

Portanto, os achados da análise econômica de custo-efetividade para indivíduos com artrite reumatoide para evento coronariano isquêmico agudo e óbito cardiovascular para um horizonte temporal de 30 anos quando comparada a estratégia de tratamento medicamentoso de anti-TNF em relação à estratégia dominante com Dmards para 6 meses de exposição ao medicamento apontam para uma relação desfavorável, ultrapassando o valor de disposição a pagar recomendado pelo Ministério da Saúde do Brasil no ano de 2014.

7 ANEXOS

7.1 Anexo A - Artigo submetido e publicado na Revista Brasileira de Reumatologia.

RBR-305; No. of Pages 6

ARTICLE IN PRESS

REV BRAS REUMATOL. 2016;xx(x):xxx-xxx

REVISTA BRASILEIRA DE
REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br

Artigo original

Impacto da artrite reumatoide no sistema público de saúde em Santa Catarina, Brasil: análise descritiva e de tendência temporal de 1996 a 2009

Rafael Kmiliauskis Santos Gomes^{a,b,*}, Fabio Antero Pires^c, Moacyr Roberto Cuce Nobre^d, Mauricio Felippi de Sá Marchi^e e Jennifer Cristina Kozetzen Rickli^e

^a Centro de Especialidades do Município de Blumenau, Blumenau, SC, Brasil

^b Centro de Especialidades do Município de Brusque, Brusque, SC, Brasil

^c Unidade de Sistemas do Serviço de Informática, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

^d Unidade de Epidemiologia Clínica, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

^e Faculdade de Medicina, Fundação Universidade Regional de Blumenau (Furb), Blumenau, SC, Brasil

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:
Recebido em 26 de setembro de 2014
Aceito em 25 de maio de 2016
On-line em xxx

Palavras-chave:
Artrite reumatoide
Custo direto
Brasil
Sistema Único de Saúde

R E S U M O

Introdução: Poucos estudos fizeram uma análise descritiva e de tendência dos dados disponíveis do Sistema Único de Saúde (SUS) entre os períodos pré e pós-dispensação gratuita do tratamento medicamentoso da artrite reumatoide (AR) sob a perspectiva do sistema público de saúde em termos de custo direto da doença entre adultos e idosos moradores do Estado de Santa Catarina, Brasil. O presente trabalho tem o objetivo de caracterizar o custo direto de procedimentos clínicos e cirúrgicos antes e após o fornecimento de medicamentos no estado.

Métodos: Estudo do tipo série temporal com levantamentos transversais entre 1996 e 2009 dos dados do Sistema de Informação Hospitalar (SIH) e Ambulatorial (SIA) do SUS.

Resultados: Entre 1996 a 2009, o gasto total para o tratamento hospitalar e medicamentoso ambulatorial da artrite reumatoide foi de R\$ 26.659.127,20. Após a dispensação do tratamento medicamentoso pelo SUS observou-se queda de 36% do número de internações hospitalares. Entretanto notou-se um aumento de 19% nos procedimentos clínicos.

Conclusão: No período observado notou-se uma redução do número de internações hospitalares tanto para procedimentos clínicos quanto cirúrgicos ortopédicos relacionadas a essa doença. Apesar disso, ocorreu um aumento do custo das internações clínicas.

© 2016 Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondência.

E-mail: gomesmed2002@ibest.com.br (R.K. Gomes).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2016.05.003>

0482-5004/© 2016 Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

7.2 Anexo B - Artigo submetido e aceito para publicação na Revista Brasileira de Reumatologia.

RBR 3501-7

ARTICLE IN PRESS

REV BRAS REUMATOL. 2016;xxx(xx):xxx-xxx

REVISTA BRASILEIRA DE
REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br

Artigo original

Prevalência de doença isquêmica cardíaca e fatores associados em pacientes com artrite reumatoide no Sul do Brasil

Rafael Kmiliauskis Santos Gomes^{a,*}, Ana Carolina Albers^b,
Ana Isadora Pianowski Salussoglia^b, Ana Maria Bazzan^b, Luana Cristina Schreiner^b,
Mateus Oliveira Vieira^b, Patrícia Giovana da Silva^b, Patrícia Helena Machado^b,
Cynthia Mara da Silva^b, Mauro Marcelo Mattos^c e Moacyr Roberto Cuce Nobre^d

^a Centro de Especialidades dos Municípios de Blumenau e Brusque, Blumenau, SC, Brasil

^b Fundação Regional de Blumenau, Faculdade de Medicina, Blumenau, SC, Brasil

^c Fundação Regional de Blumenau, Departamento de Sistemas e Computação, Blumenau, SC, Brasil

^d Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Unidade de Epidemiologia Clínica, São Paulo, SP, Brasil

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 31 de março de 2016

Aceito em 8 de novembro de 2016

On-line em xxx

Palavras-chave:

Artrite reumatoide

Doença cardiovascular

Infarto agudo do miocárdio

Prevalência

R E S U M O

Objetivo: Estimar a prevalência da doença isquêmica cardíaca e os fatores associados em pacientes com artrite reumatoide.

Métodos: Estudo transversal que usou o critério diagnóstico do Colégio Americano de Reumatologia para selecionar pacientes atendidos nas unidades de saúde da atenção primária ou secundária em Blumenau, Santa Catarina, sul do Brasil, em 2014. A presença de doença cardíaca isquêmica foi definida com infarto agudo do miocárdio com intervenção coronariana percutânea ou cirurgia de revascularização do miocárdio que tenha ocorrido depois do diagnóstico. Para testar as associações usou-se o teste exato de Fischer, o teste de tendência linear de Wald e a análise de regressão logística multivariada.

Resultados: Entre 296 pacientes, 83,1% de mulheres, com média de 56,6 anos, tempo médio de artrite reumatoide de 11,3 anos, 13 relatam ter tido infarto agudo do miocárdio que necessitou de procedimento de reperfusão percutânea ou cirúrgica, prevalência de 4,4% (IC 95% 2,0-6,7). O diabetes mellitus (razão de chance de 4,9 [IC 95% 1,6-13,8]) e o tempo de doença maior do que 10 anos (razão de chance de 8,2 [IC 95% 1,8-39,7]) foram os únicos fatores associados com a doença isquêmica que permaneceram no modelo final após análise multivariada.

Conclusão: A prevalência de infarto agudo do miocárdio foi semelhante com a observada em outros estudos. Entre os fatores de risco tradicionais e entre os fatores relacionados à artrite reumatoide, o diabetes mellitus e o tempo de doença foram as variáveis associadas à comorbidade.

© 2016 Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondência.

E-mail: gomesmed2002@ibest.com.br (R.K. Gomes).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2016.11.002>

0482-5004/© 2016 Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Como citar este artigo: Gomes RK, et al. Prevalência de doença isquêmica cardíaca e fatores associados em pacientes com artrite reumatoide no Sul do Brasil. Rev Bras Reumatol. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2016.11.002>

7.3 Anexo C - Artigo submetido e sob avaliação dos editores da *Arthritis Care and Research*.

Cost-effectiveness analysis of anti-TNF use compared to DMARDs in the fatal and nonfatal acute coronary ischemic event.

Background: Epidemiological studies have established that rheumatoid arthritis is associated with an increase in cardiovascular disease. The evaluation of anti-tumor necrosis factor (anti-TNF) on the reduction of the risk of acute myocardial infarction and death due to cardiovascular causes has shown promising results. The economic evaluation for these outcomes is not yet established. **Objective:** To evaluate the cost-effectiveness of anti-TNF versus Dmards to avoid a new case of cardiovascular morbidity and death in rheumatoid arthritis. **Methods:** A cost-effectiveness analysis (CEA) was performed using the Markov model with a 6-month transition cycle and the 30-year time horizon from the perspective of the Brazilian public health system measured by the incremental cost-effectiveness ratio (ICER). Costs were in dollars (US\$) and effectiveness in the prevention of a new case of acute ischemic coronary disease and cardiovascular death. **Results:** The incremental effectiveness for coronary artery disease was 2.69 and cardiovascular death 1.33 cases respectively. The univariate analysis identified that the parameter of greatest impact in the (ICER) of both results was the anti-TNF drug. The threshold analysis established that the average cost of anti-TNF for acute ischemic coronary disease should be US\$ 406.52 or with an incidence difference between strategies of 0.032. In addition, for cardiovascular death the average cost should be US\$ 290.03 or a difference of 0.071. All the probabilistic sensitivity analyzes performed established an unfavorable relationship of the anti-TNF treatment strategy. These results are robust for deterministic and probabilistic analysis. **Conclusions:** The findings of the CEA among patients with rheumatoid arthritis for ischemic heart disease when compared to the anti-TNF drug treatment strategy against to the dominant strategy with Dmards after 6 months of drug exposure point to an unfavorable relationship, surpassing the Brazilian Health Ministry's willingness to pay in the year 2015.

Descriptors: rheumatoid arthritis; cardiovascular disease; acute myocardial infarction; death, cost-effectiveness.

7.4 Anexo D - Declaração do comitê de ética em pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP.

APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de **28/08/2013**, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **339/13** intitulado: **“IMPACTO DOS MEDICAMENTOS IMUNOBIOLOGICOS E DA DOENÇA CORONÁRIA NA EVOLUÇÃO DE PACIENTES COM ARTRITE REUMATÓIDE: UMA ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE”** apresentado pelo Departamento de MEDICINA PREVENTIVA

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FMUSP, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: Moacyr Roberto Cuce Nobre

Pesquisador (a) Executante: Rafael Kmiliauskis Santos Gomes

CEP-FMUSP, 02 de Setembro de 2013.

Prof. Dr. Roger Chammas
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

8 REFERÊNCIAS

8 REFERÊNCIAS

1. Pollard L, Choy EH, Scott DL. The consequences of rheumatoid arthritis: quality of life measures in the individual patient. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(5 Suppl 39):S43-52.
2. Schoels M, Wong J, Scott DL, Zink A, Richards P, Landewé R, et al. Economic aspects of treatment options in rheumatoid arthritis: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):995-1003.
3. Scott DL, Pugner K, Kaarela K, Doyle DV, Woolf A, Holmes J, et al. The links between joint damage and disability in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39(2):122-32.
4. Pincus T. The underestimated long term medical and economic consequences of rheumatoid arthritis. *Drugs*. 1995;50 Suppl 1:1-14.
5. Kobelt G, Eberhardt K, Geborek P. TNF inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: costs and outcomes in a follow up study of patients with RA treated with etanercept or infliximab in southern Sweden. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(1):4-10.
6. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Artrite Reumatoide. Portaria SAS/MS nº 865 de 05 de novembro de 2002 e Portaria SCTIE nº 66 de 06 de novembro de 2006. [citado 24 ago. 2012]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_artrite_reumatoide_2006.pdf.
7. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Coordenação Geral do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. Ofício Circular n.º 13/2013/CGCEAF/DAF/SCTIE/MS de 03 de julho de 2013. [citado 15 jun. 2013]. Disponível em: http://www.portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/oficio_circular_cgceaf_13_2013.pdf.
8. Bertolo MB, Brenol CV, Schainberg CG, Neubarth F, Lima FAC, Laurindo IG, et al. Atualização do consenso brasileiro no diagnóstico e tratamento de artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol*. 2007;47(3):151-9.

9. Lassere MN, Rappo J, Portek IJ, Sturgess A, Edmonds JP. How many life years are lost in patients with rheumatoid arthritis? Secular cause-specific and all-cause mortality in rheumatoid arthritis, and their predictors in a long-term Australian cohort study. *Intern Med J*. 2013;43(1):66-72.
10. Naz SM, Symmons DP. Mortality in established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007;21(5):871-83.
11. Sokka T, Abelson B, Pincus T. Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(5 Suppl 51):S35-61.
12. Banerjee S, Compton AP, Hooker RS, Cipher DJ, Reimold A, Brilakis ES, et al. Cardiovascular outcomes in male veterans with rheumatoid arthritis. *Am J Cardiol*. 2008;101(8):1201-5.
13. Symmons DP, Gabriel SE. Epidemiology of CVD in rheumatic disease, with a focus on RA and SLE. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(7):399-408.
14. Bergström U, Jacobsson LT, Turesson C. Cardiovascular morbidity and mortality remain similar in two cohorts of patients with long-standing rheumatoid arthritis seen in 1978 and 1995 in Malmö, Sweden. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(12):1600-5.
15. Solomon DH, Kremer J, Curtis JR, Hochberg MC, Reed G, Tsao P, et al. Explaining the cardiovascular risk associated with rheumatoid arthritis: traditional risk factors versus markers of rheumatoid arthritis severity. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(11):1920-5.
16. Pereira IA, Borba EF. Multiple factors determine the increased prevalence of atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Acta Reumatol Port*. 2008 Jan-Mar;33(1):47-55.
17. Brenol CV, Monticielo OA, Xavier RM, Brenol JC. Rheumatoid arthritis and atherosclerosis. *Rev Assoc Med Bras*. 2007;53(5):465-70.
18. Ozbalkan Z, Efe C, Cesur M, Ertek S, Nasiroglu N, Berneis K, et al. An update on the relationships between rheumatoid arthritis and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2010;212(2):377-82.
19. Dixon WG, Symmons DP. What effects might anti-TNF alpha treatment be expected to have on cardiovascular morbidity and mortality in rheumatoid arthritis? A review of the role of TNF alpha in cardiovascular pathophysiology. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(9):1132-6.

20. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Hyrich KL; British Society for Rheumatology Biologics Register Control Centre Consortium. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum.* 2007;56(9):2905-12.
21. Scholz S, Mittendorf T. Modeling rheumatoid arthritis using diferente techniques - a review of model construction and results. *Health Economics Review.* 2014, 4(18):1-16.
22. Stevenson M, Archer R, Tosh J, Simpson E, Everson-Hock E, Stevens J et al. Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis not previously treated with disease-modifying antirheumatic drugs and after the failure of conventional disease-modifying antirheumatic drugs only: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2016 Apr;20(35):1-610.
23. Joensuu JT, Huoponen S, Aaltonen KJ, Konttinen YT, Nordström D, Blom M. The cost-effectiveness of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review. *PLoS One.* 2015 Mar 17;10(3):1-27.
24. Chen YF, Jobanputra P, Barton P, Jowett S, Bryan S, Clark W 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.* 2006 Nov;10(42):iii-iv, xi-xiii, 1-229.
25. Barbieri M, Wong JB, Drummond M. The cost effectiveness of infliximab for severe treatment-resistant rheumatoid arthritis in the UK. *Pharmacoeconomics.* 2005;23(6):607-18.
26. Silva LK. Avaliação tecnológica e análise custo-efetividade em saúde: a incorporação de tecnologias e a produção de diretrizes clínicas para o SUS. *Ciências e saúde coletiva.* 2003;8(2):501-20.
27. Mota LCH, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Rezende-Froza LS, et al. Consenso 2012 da sociedade brasileira de reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol.* 2012;52(2):135-74.
28. Goodson N, Marks J, Lunt M, Symmons D. Cardiovascular admissions and mortality in an inception cohort of patients with rheumatoid arthritis with onset in the 1980s and 1990s. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(11):1595-601.

29. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2010;376:1094-108.
30. Marques-Neto JF, Gonçalves ET, Langen LFOB, Cunha MFL, Radominski S, Oliveira SM et al. Multicentric study of the prevalence of rheumatoid arthritis in Brazilian population samples. *Rev Bras Reumatol*. 1993;33:169-73.
31. Senna ER, De Barros AL, Silva EO, Costa IF, Pereira LV, Ciconelli RM, et al. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. *J Rheumatol*. 2004;31(3):594-7.
32. Scott DL, Steer S. The course of established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007;21(5):943-67.
33. Hochberg MC, Alan J. Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. *Rheumatology*; 3ª edição, Mosbey; 2003. Volume 1, pág 757.
34. Da Rocha Castelar Pinheiro G, Khandker RK, Sato R, Rose A, Piercy J. Impact of rheumatoid arthritis on quality of life, work productivity and resource utilisation: an observational, cross-sectional study in Brazil. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(3):334-40.
35. Klarenbeek NB, Koevoets R, van der Heijde DM, Gerards AH, Ten Wolde S, Kerstens PJ. Association with joint damage and physical functioning of nine composite indices and the 2011 ACR/EULAR remission criteria in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(10):1815-21.
36. Gaujoux-Viala C, Mouterde G, Baillet A, Claudepierre P, Fautrel B, Le Loët X et al. Evaluating disease activity in rheumatoid arthritis: which composite index is best? A systematic literature analysis of studies comparing the psychometric properties of the DAS, DAS28, SDAI and CDAI. *Joint Bone Spine*. 2012;79(2):149-55.
37. Del Rincón ID, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum*. 2001;44(12):2737-45.
38. Mantel Ä, Holmqvist M, Nyberg F, Tornling G, Frisell T, Alfredsson L, et al. Risk factors for the rapid risk increase of acute coronary events in patients with new-onset rheumatoid arthritis: A nested case-control study. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Jul 2.
39. Innala L, Möller B, Ljung L, Magnusson S, Smedby T, Södergren A, et al. Cardiovascular events in early RA are a result of inflammatory burden and traditional risk factors: a five year prospective study. *Arthritis Res Ther*. 2011 15;13(4):R131.

40. Dougados M, Emery P, Lemmel EM, de la Serna R, Zerbini CA, Brin S, et al. Efficacy and safety of leflunomide and predisposing factors for treatment response in patients with active rheumatoid arthritis: RELIEF 6-month data. *J Rheumatol*. 2003;30(12):2572-9.
41. Lie E, van der Heijde D, Uhlig T, Mikkelsen K, Kalstad S, Kaufmann C, et al. Treatment strategies in patients with rheumatoid arthritis for whom methotrexate monotherapy has failed: data from the NOR-DMARD register. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(12):2103-10.
42. Lie E, Uhlig T, van der Heijde D, Rødevand E, Kalstad S, Kaufmann C, et al. Effectiveness of sulfasalazine and methotrexate in 1102 DMARD-naive patients with early RA. *Rheumatology*. 2012;51(4):670-8.
43. Vermeer M, Kuper HH, Hoekstra M, Haagsma CJ, Posthumus MD, Brus HL, et al. Implementation of a treat-to-target strategy in very early rheumatoid arthritis: results of the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring remission induction cohort study. *Arthritis Rheum*. 2011;63(10):2865-72.
44. Santos-Moreno PI, de la Hoz-Valle J, Villarreal L, Palomino A, Sánchez G, Castro C. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone and in combination with other conventional DMARDs using the T2T strategy. A cohort study. *Clin Rheumatol*. 2015;34(2):215-20.
45. Hyrich KL, Watson KD, Silman AJ, Symmons DP. Predictors of response to anti-TNF-alpha therapy among patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology*. 2006;45(12):1558-65.
46. Hyrich KL, Watson KD, Silman AJ, Symmons DP. Predictors of response to anti-TNF-alpha therapy among patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology*. 2006;54(6):1786-94.
47. Flouri I, Markatseli TE, Voulgari PV, Boki KA, Papadopoulos I, Settas L, Zisopoulos D, et al. Comparative effectiveness and survival of infliximab, adalimumab, and etanercept for rheumatoid arthritis patients in the Hellenic Registry of Biologics: Low rates of remission and 5-year drug survival. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43(4):447-57.
48. Kristensen LE, Kapetanovic MC, Gülfe A, Söderlin M, Saxne T, Geborek P. Predictors of response to anti-TNF therapy according to ACR and EULAR criteria in patients with established RA: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register. *Rheumatology*. 2008;47(4):495-9.

49. Romão VC, Santos MJ, Polido-Pereira J, Duarte C, Nero P, Miguel C, et al. Comparative Effectiveness of Tocilizumab and TNF Inhibitors in Rheumatoid Arthritis Patients: Data from the Rheumatic Diseases Portuguese Register, Reuma.pt. *Biomed Res Int*. 2015;2015:1-13.
50. Bennett AN, Peterson P, Zain A, Grumley J, Panayi G, Kirkham B. Adalimumab in clinical practice. Outcome in 70 rheumatoid arthritis patients, including comparison of patients with and without previous anti-TNF exposure. *Rheumatology*. 2005;44(8):1026-31.
51. Hetland ML, Christensen IJ, Tarp U, Dreyer L, Hansen A, Hansen IT, et al. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum*. 2010 ;62(1):22-32.
52. Thorne C, Bensen WG, Choquette D, Chow A, Khraishi M, Atkins CJ, et al. Effectiveness and safety of infliximab in rheumatoid arthritis: analysis from a Canadian multicenter prospective observational registry. *Arthritis Care Res*. 2014 ;66(8):1142-51.
53. Mancarella L, Bobbio-Pallavicini F, Ceccarelli F, Falappone PC, Ferrante A, Malesci D, et al. Good clinical response, remission, and predictors of remission in rheumatoid arthritis patients treated with tumor necrosis factor-alpha blockers: the GISEA study. *J Rheumatol*. 2007;34(8):1670-3.
54. Karateev DE, Nasonov EL, Luchikhina EL, Mazurov VI, Salikhov IG, Shmidt EI, et al. The efficiency and safety of adalimumab treatment in patients with active rheumatoid arthritis unresponsive to standard therapy: Russian national study results. *Ter Arkh*. 2012;84(8):22-8.
55. Oh K, Ito S, Unno M, Kobayashi D, Azuma C, Abe A, et al. The rate of decrease in the disease activity of rheumatoid arthritis during treatment with adalimumab depends on the dose of methotrexate. *Intern Med*. 2015;54(9):1035-41.
56. Greenberg JD, Reed G, Decktor D, Harrold L, Furst D, Gibofsky A, et al. A comparative effectiveness study of adalimumab, etanercept and infliximab in biologically naive and switched rheumatoid arthritis patients: results from the US CORRONA registry. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(7):1134-42.
57. de Punder YM, Fransen J, Kievit W, Houtman PM, Visser H, van de Laar MA, et al. The prevalence of clinical remission in RA patients treated with anti-TNF: results from the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring (DREAM) registry. *Rheumatology*. 2012 ;51(9):1610-7.

58. Atzeni F, Antivalle M, Pallavicini FB, Caporali R, Bazzani C, Gorla R, et al. Predicting response to anti-TNF treatment in rheumatoid arthritis patients. *Autoimmun Rev.* 2009 Mar;8(5):431-7.
59. Balogh E, Madruga Dias J, Orr C, Mullan R, Harty L, FitzGerald O, et al. Comparison of remission criteria in a tumour necrosis factor inhibitor treated rheumatoid arthritis longitudinal cohort: patient global health is a confounder. *Arthritis Res Ther.* 2013 Dec 24;15(6):R22.
60. Mohammed RH, Farahat F, Kewan HH, Bukhari MA. Predictors of European League Against Rheumatism (EULAR) good response, DAS-28 remission and sustained responses to TNF-inhibitors in rheumatoid arthritis: a prospective study in refractory disease. *Springerplus.* 2015 May 1;4:207.
61. Charles-Schoeman C. Cardiovascular disease and rheumatoid arthritis: an update. *Curr Rheumatol Rep.* 2012 ;14(5):455-62.
62. Ljung L, Askling J, Rantapää-Dahlqvist S, Jacobsson L. The risk of acute coronary syndrome in rheumatoid arthritis in relation to tumour necrosis factor inhibitors and the risk in the general population: a national cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(3): R127.
63. Bili A, Tang X, Pranesh S, Bozaite R, Morris SJ, Antohe JL, et al. Tumor necrosis factor α inhibitor use and decreased risk for incident coronary events in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 2014;66(3):355-63.
64. Marks JL, Edwards CJ. Protective effect of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and cardiovascular comorbidity. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2012 ;4(3):149-57.
65. Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(3):480-9.
66. Greenberg JD, Kremer JM, Curtis JR, Hochberg MC, Reed G, Tsao P. Tumour necrosis factor antagonist use and associated risk reduction of cardiovascular events among patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011 Apr;70(4):576-82.
67. Sattin M, Towheed T. The Effect of TNF α -Inhibitors on Cardiovascular Events in Patients with Rheumatoid Arthritis: An Updated Systematic Review of the Literature. *Curr Rheumatol Rev.* 2016;12(3):208-22.

68. Nurmohamed M, Bao Y, Signorovitch J, Trahey A, Mulani P, Furst DE. Longer durations of antitumour necrosis factor treatment are associated with reduced risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2015 May 21;1(1):1-9.
69. Van Doornum S, Brand C, King B, Sundararajan V. Increased case fatality rates following a first acute cardiovascular event in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(7):2061-8.
70. Holmqvist ME, Wedrén S, Jacobsson LT, Klareskog L, Nyberg F, Rantapää-Dahlqvist S, et al. Rapid increase in myocardial infarction risk following diagnosis of rheumatoid arthritis amongst patients diagnosed between 1995 and 2006. *J Intern Med*. 2010;268(6):578-85.
71. Francis ML, Varghese JJ, Mathew JM, Koneru S, Scaife SL, Zahnd WE. Outcomes in patients with rheumatoid arthritis and myocardial infarction. *Am J Med*. 2010 Oct;123(10):922-8.
72. McCoy SS, Crowson CS, Maradit-Kremers H, Therneau TM, Roger VL, Matteson EL et al. Longterm outcomes and treatment after myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2013 May;40(5):605-10.
73. Choi HK, Hernán MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet*. 2002 Apr 6;359(9313):1173-7.
74. Krause D, Schleusser B, Herborn G, Rau R. Response to methotrexate treatment is associated with reduced mortality in patients with severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000 Jan;43(1):14-21.
75. Listing J, Kekow J, Manger B, Burmester GR, Pattloch D, Zink A et al. Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNF α inhibitors and rituximab. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(2):415-21.
76. Solomon DH, Curtis JR, Saag KG, Lii J, Chen L, Harrold LR et al. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: comparing TNF- α blockade with nonbiologic DMARDs. *Am J Med*. 2013 Aug;126(8):730.e9-730.e17.
77. de Jong PH, Hazes JM, Buisman LR, Barendregt PJ, van Zeben D, van der Lubbe PA et al. Best cost-effectiveness and worker productivity with initial triple DMARD therapy compared with methotrexate monotherapy in early rheumatoid arthritis: cost-utility analysis of the tREACH trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Dec;55(12):2138-47.

78. Furneri G, Mantovani LG, Belisari A, Mosca M, Cristiani M, et al. Systematic literature review on economic implications and pharmacoeconomic issues of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2012 Jul-Aug;30(4 Suppl 73):S72-84.
79. Gomes RK, Pires FA, Nobre MR, Marchi MF, Rickli JC. Impact of rheumatoid arthritis in the public health system in Santa Catarina, Brazil: a descriptive and temporal trend analysis from 1996 to 2009. *Rev Bras Reumatol*. 2016 Jul 2. pii: S0482-5004(16)30038-9. doi: 10.1016/j.rbr.2016.05.003.
80. Schipper LG, Kievit W, den Broeder AA, van der Laar MA, Adang EM, Fransen J, et al. Treatment strategies aiming at remission in early rheumatoid arthritis patients: starting with methotrexate monotherapy is cost-effective. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Jul;50(7):1320-30.
81. Said C, Coleiro B, Zarb Adami M, Azzopardi LM, Serracino Inglott A. Cost Effectiveness of TNF- α Inhibitors in Rheumatoid Arthritis. *Int J Inflam*. 2013;2013:581409. doi: 10.1155/2013/581409. Epub 2013 Nov 13.
82. Soini EJ, Hallinen TA, Puolakka K, Vihervaara V, Kauppi MJ. Cost-effectiveness of adalimumab, etanercept, and tocilizumab as first-line treatments for moderate-to-severe rheumatoid arthritis. *J Med Econ*. 2012;15(2):340-51.
83. Joensuu JT, Aaltonen KJ, Aronen P, Sokka T, Puolakka K, Tuompo R, et al. Cost-effectiveness of biologic compared with conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis: a Register study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Oct;55(10):1803-11.
84. Jalal H, O'Dell JR, Bridges SL Jr, Cofield S, Curtis JR, Mikuls TR, et al. Cost-Effectiveness of Triple Therapy Versus Etanercept Plus Methotrexate in Early Aggressive Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Dec;68(12):1751-7.
85. Naranjo A, Sokka T, Descalzo MA, Calvo-Alén J, Hørslev-Petersen K, Luukkainen RK, et al. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(2):R30. (doi: 10.1186/ar2383). Epub 2008 Mar 6.
86. Chung WS, Lin CL, Peng CL, Chen YF, Lu CC, Sung FC, et al. Rheumatoid arthritis and risk of acute myocardial infarction--a nationwide retrospective cohort study. *Int J Cardiol*. 2013 Oct 12;168(5):4750-4.

87. Ljung L, Simard JF, Jacobsson L, Rantapää-Dahlqvist S, Askling J; Anti-Rheumatic Therapy in Sweden (ARTIS) Study Group. Treatment with tumor necrosis factor inhibitors and the risk of acute coronary syndromes in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012 Jan;64(1):42-52.
88. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJ, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jan;76(1):17-28.
89. Brasil. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide*. Portaria SAS/MS nº 996, de 30 de setembro de 2015. [citado 10 nov. 2015]. Disponível em: <http://www.portalsaude.saude.gov.br/>.
90. Brasil. *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2014*. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – 9. ed. rev. e atual. – Brasília: Ministério da Saúde, 2015. [citado 12 nov. 2015]. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/medicamentos>.
91. Brasil. *Departamento de informática do Ministério da Saúde (DATASUS)*. [citado 12 nov. 2015]. Disponível em: <http://www.tabnet.datasus.gov.br/cgi/defhtb.exe?sih/cnv/qiuf.def>.
92. Brasil. *Sistema de gerenciamento da tabela de procedimentos, medicamentos e OPM do Sistema Único de Saúde (SIGTAP)*. [citado 12 nov. 2015]. Disponível em: <http://www.sigtap.datasus.gov.br/tabelaunificada/app/sec/procedimento/publicados/consultar>.
93. Brasil. *Diário Oficial da União (DOU)*. Licitação Nº 77/2014. Processo: 25000085488201471. [citado 30 nov. 2015]. Disponível em: <http://www.jusbrasil.com.br/diarios/79794846/dou-secao-3-10-11-2014-pg-144>.
94. Brasil. *Diário Oficial da União (DOU)*. Licitação Nº 11/2015. Processo: 25000148781201457. [citado 30 nov. 2015]. Disponível em: <http://www.jusbrasil.com.br/diarios/87576515/dou-secao-3-10-03-2015-pg-67>.
95. Brasil. *Diário Oficial da União (DOU)*. Licitação Nº 1/2014. Processo: 25000152324201386. [citado 30 nov. 2015]. Disponível em: <http://www.jusbrasil.com.br/diarios/64975456/dou-secao-3-21-01-2014-pg-109>.

96. Santa Catarina. Secretaria do Saúde do estado de Santa Catarina. *Lista de Medicamentos Padronizados no Componente Especializado*. [citado 30 nov. 2015]. Disponível em: http://portalses.saude.sc.gov.br/index.php?option=com_content&view=article&id=474%3Amedicamentos-padronizadossessc-&catid=505&Itemid=210.
97. Gerência Técnica. *Diretoria de Assistência Farmacêutica da Secretaria Estadual de Saúde de Santa Catarina via internet*. getecdiaf@gmail.com [mensagem pessoal] [enviado 30 nov 2015]. Email para Rafael Kmiliauskis Santos Gomes (gomesmed2002@ibest.com.br).
98. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Preços máximos de medicamentos por princípio ativo, para compras públicas, preço fábrica e preço máximo de venda ao governo*. Atualizada em 30/03/2015. [citado 18 nov. 2015]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Pos++Comercializacao+Pos++Uso/Regulacao+de+Mercado/Assunto+de+Interesse/Mercado+de+Medicamentos/Listas+de+Precos+de+Medicamentos+03>.
99. Soárez PC, Soares MO, Novaes HMD. Modelos de decisão para avaliações econômicas de tecnologias em saúde. *Ciência & Saúde Coletiva*.19(10):4209-22.
100. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. 3rd Edition. Oxford University Press; 2005.
101. Briggs A, Claxton K, Sculpher M. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation (Handbooks in Health Economic Evaluation)*. Oxford University Press; 2006.
102. Gray AM, Clarke PM, Wolstenholme J, Wordsworth S. *Applied Methods of Cost-effectiveness Analysis in Healthcare (Handbooks in Health Economic Evaluation Series)*. Oxford University Press; 2010.
103. David JM, Mattei RA, Mauad JL, de Almeida LG, Nogueira MA, Menolli PV, et al. Clinical and laboratory features of patients with rheumatoid arthritis diagnosed at rheumatology services in the Brazilian municipality of Cascavel, PR, Brazil. *Rev Bras Reumatol*. 2013;53(1):57-65.
104. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). [citado 09 jul. 2014]. Disponível em http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/tabuadevida/2013/defaulttab_xls.shtm.

105. Arts EE, Fransen J, den Broeder AA, Popa CD, van Riel PL. The effect of disease duration and disease activity on the risk of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun;74(6):998-1003.
106. *Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica*. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. 2a ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. [citado 26 set. 2015]. Disponível em: http://www.bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf.
107. Choquette D, Faraawi R, Chow A, Rodrigues J, Bensen WJ, Nantel F. Incidence and Management of Infusion Reactions to Infliximab in a Prospective Real-world Community Registry. *J Rheumatol*. 2015 Jul;42(7):1105-11.
108. Botsios C, Ostuni P, Todesco S. Incidence and management of infusion reactions to infliximab in 186 italian patients with rheumatoid arthritis: the Padua experience. *Reumatismo*. 2005 Jan-Mar;57(1):44-51.
109. Kelsall J, Rogers P, Galindo G, De Vera MA. Safety of infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis in a real-world clinical setting: description and evaluation of infusion reactions. *J Rheumatol*. 2012 Aug;39(8):1539-45.
110. Figueiredo IT, Morel J, Sany J, Combe B. Maintenance and tolerability of infliximab in a cohort of 152 patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2008 Jan-Feb;26(1):18-23.
111. Bula Remicade ® (infliximabe). [citado 06 dez. 2015]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf.
112. Abasolo L, Leon L, Rodriguez-Rodriguez L, Tobias A, Rosales Z, Maria Leal J, et al. Safety of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents for rheumatoid arthritis patients in real-life conditions. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;44(5):506-13.
113. Machado-Alba JE, Ruiz AF, Machado-Duque ME. Adverse drug reactions associated with the use of disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis. *Rev Panam Salud Publica*. 2014;36(6):396-401.
114. Aletaha D, Kapral T, Smolen JS. Toxicity profiles of traditional disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(5):482-6.

115. Komano Y, Tanaka M, Nanki T, Koike R, Sakai R, Kameda H. Incidence and risk factors for serious infection in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors: a report from the Registry of Japanese Rheumatoid Arthritis Patients for Longterm Safety. *J Rheumatol*. 2011;38(7):1258-64.
116. Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, Dixon WG, Fu B, Ustianowski AP, et al. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatology*. 2011;50(1):124-31.
117. Dixon WG, Watson K, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DP. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2368-76.
118. Dispepsia Não-investigada: Diagnóstico e Tratamento na Atenção Primária à Saúde. *Projeto Diretrizes*. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina 2009. [citado 05 jan. 2016]. Disponível em: http://www.projetodiretrizes.org.br/8_volume/20-Dispepsia.pdf.
119. Infecção urinária não complicada na mulher: tratamento. *Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar*. Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar 2011. [citado 05 jan. 2016]. Disponível em: http://www.projetodiretrizes.org.br/ans/diretrizes/infeccao_urinaria_nao_complicada_na_mulher_tratamento.pdf.
120. Tack J, Talley NJ. Transtornos gastroduodenais. *Arquivos de Gastroenterologia*. 2011;49:21-7.
121. Ensina LF, Fernandes FR, Gesu GD, Malaman MF, Chavarria ML, Bernd LAG. Reações de hipersensibilidade a medicamentos. *Rev. Bras. Alerg. Imunopatol*. 2009;32(2):42-7.
122. Lacava AC. Complicações oculares da terapêutica com a cloroquina e derivados. *Arq Bras Oftalmol*. 2010;73(4):384-9.
123. Markatseli TE, Alamanos Y, Saougou I, Voulgari PV, Drosos AA. Survival of TNF-alpha antagonists in rheumatoid arthritis: a long-term study. *Clin Exp Rheumatol*. 2012 Jan-Feb;30(1):31-8.

124. Krintel SB, Grunert VP, Hetland ML, Johansen JS, Rothfuss M, Palermo G, et al. The frequency of anti-infliximab antibodies in patients with rheumatoid arthritis treated in routine care and the associations with adverse drug reactions and treatment failure. *Rheumatology*. 2013;52(7):1245-53.
125. Markenson JA, Gibofsky A, Palmer WR, Keystone EC, Schiff MH, Feng J, et al. Persistence with anti-tumor necrosis factor therapies in patients with rheumatoid arthritis: observations from the RADIUS registry. *J Rheumatol*. 2011;38(7):1273-81.
126. Tilton DC, Silveira IG, Louzada-Junior P, Hayata AL, Carvalho HM, Ranza R, et al. Brazilian biologic registry: BiobadaBrasil implementation process and preliminary results. *Rev Bras Reumatol*. 2011;51(2):152-60.
127. Guideline IVAS. *Infecções das Vias Aéreas Superiores*. Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. [citado 20 nov. 2015]. Disponível em: http://www.aborlccf.org.br/imageBank/guidelines_completo_07.pdf.
128. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. *Dermatologia na Atenção Básica*. Ministério da Saúde, Secretaria de Políticas de Saúde. 1ª edição - Brasília: Ministério da Saúde, 2002. [citado 20 nov. 2015]. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guiafinal9.pdf>.
129. Corrêa R de A, Lundgren FL, Pereira-Silva JL, Frare e Silva RL, Cardoso AP, Lemos AC. Brazilian guidelines for community-acquired pneumonia in immunocompetent adults - 2009. *J Bras Pneumol*. 2009;35(6):574-601.
130. Van Doornum S, Brand C, Sundararajan V, Ajani AE, Wicks IP. Rheumatoid arthritis patients receive less frequent acute reperfusion and secondary prevention therapy after myocardial infarction compared with the general population. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(5):R183. doi: 10.1186/ar3151. Epub 2010 Oct 7.
131. Poiroux L, Allanore Y, Kahan A, Avouac J. All-cause Mortality Associated with TNF- α Inhibitors in Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Med*. 2015 Dec;128(12):1367-73.
132. Meissner Y, Zink A, Kekow J, Rockwitz K, Liebhaber A, Zinke S, et al. Impact of disease activity and treatment of comorbidities on the risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2016 Aug 5;18(1):183. doi: 10.1186/s13075-016-1077-z.

133. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Jan;68(1):1-26.
134. George MD, Baker JF. The Obesity Epidemic and Consequences for Rheumatoid Arthritis Care. *Curr Rheumatol Rep*. 2016 Jan;18(1):6. doi: 10.1007/s11926-015-0550-z.
135. Albrecht K, Richter A, Callhoff J, Huscher D, Schett G, Strangfeld A, et al. Body mass index distribution in rheumatoid arthritis: a collaborative analysis from three large German rheumatoid arthritis databases. *Arthritis Res Ther*. 2016 Jun 23;18:149. doi: 10.1186/s13075-016-1043-9.
136. de Oliveira BM, Medeiros MM, de Cerqueira JV, de Souza Quixadá RT, de Oliveira ÍM. Metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis followed at a University Hospital in Northeastern Brazil. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*. 2016 Mar-Apr;56(2):117-25.
137. Gomes RK, Albers AC, Salussoglia AI, Bazzan AM, Schreiner LC, Vieira MO, et al. Prevalence of ischemic heart disease and associated factors in patients with rheumatoid arthritis in Southern Brazil. *Rev Bras Reumatol*. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2016.11.002>.