Henry Dan Kiyomoto

Drogas modificadoras do curso da doença no tratamento da Artrite
Reumatoide - sintéticos combinados versus agentes biológicos:
Revisão sistemática e estudo econômico

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

Programa: Medicina Preventiva
Orientador: Prof. Dr. Moacyr
Roberto Cuce Nobre

São Paulo
2018

Henry Dan Kiyomoto

Drogas modificadoras do curso da doença no tratamento da Artrite
Reumatoide - sintéticos combinados versus agentes biológicos:
Revisão sistemática e estudo econômico
(Versão corrigida)

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

Programa: Medicina Preventiva
Orientador: Prof. Dr. Moacyr
Roberto Cuce Nobre

São Paulo
2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Kiyomoto, Henry Dan
Drogas modificadoras do curso da doença no
tratamento da artrite reumatoide - sintéticos
combinados versus agentes biológicos : revisão
sistemática e estudo econômico / Henry Dan
Kiyomoto. -- São Paulo, 2018.

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

Programa de Medicina Preventiva.

Orientador: Moacyr Roberto Cuce Nobre.

Descritores: 1.Artrite reumatoide 2.Metotrexato
3.Cloroquina 4.Sulfassalazina 5.Infliximabe
6.Etanercepte 7.Fatores biológicos 8.Custos e
análise de custos 9.Economia da saúde 10. Sistema
Único de Saúde

USP/FM/DBD-212/18

Responsável: Kátia Maria Bruno Ferreira - CRB-8/6008

DEDICATÓRIA

À minha esposa, Maria de Lourdes Partika Kiyomoto, pelo seu apoio incondicional. Na minha ausência, manteve tudo em perfeita harmonia.

À minha família, em especial, a minha mãe Keiko Benedita Kiyomoto, matriarca, a estrutura da família.

AGRADECIMENTO

Agradeço, em primeiro lugar, ao meu orientador Prof. Dr. Moacyr Roberto Cuce Nobre, pela oportunidade de ser seu aluno. Obrigado professor por poder compartilhar a atmosfera que consegue criar em seu ambiente acadêmico. Como resultado, minha inquietação, reflexão e minha formação.

Agradeço ao programa de pós-graduação de Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina da USP pela estrutura concedida para meus estudos.

Agradeço a todos que de alguma forma fizeram parte da construção deste trabalho, principalmente, aos meus amigos de estudos, Alexandre Luque, Bruna Taino, Cauê Monaco, Gustavo Fogolin Rosal, Glauber Alvarenga.

Por fim, um agradecimento especial aos facilitadores do trabalho, Rachel Zanetta, Marcio Polydoro e André Marques dos Santos.

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

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

Lista de figuras

Lista de tabelas

Lista de quadros

Lista de gráficos

Resumo

Abstract

1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DE LITERATURA	3
2.1 Etiologia	3
2.2 Epidemiologia	4
2.3 Incidência e Prevalência	6
2.4 Tratamento	9
2.5 Descrição das tecnologias	12
2.6 Desfechos	18
2.7 Economia da Saúde	21
3. OBJETIVO	37
4. MATERIAIS DE MÉTODOS	38
4.1 Avaliação da eficácia clínica	38
4.2 Estudo econômico	42
4.2.1 Custos e Fonte de dados	43
5. RESULTADOS	48
5.1 Eficácia e efetividade	48
5.1.1 Descrição dos estudos selecionados	49
5.2 Qualidade dos estudos	61
5.3 Metanálise	63
5.2 Avaliação Econômica	68
6. DISCUSSÃO	78
7. CONCLUSÃO	93
8. REFERÊNCIAS	94

LISTA DE ABREVIATURAS

AAPC - anticorpos anti-peptídeo citrulinado cíclico

AB – Agentes Biológicos

ABT – Abatacepte.

ACE – Análise de Custo-Efetividade

ACR – American College Rheumatology

ACU – Análise de Custo-Utilidade

ADA – Adalimumabe

AINE's - anti-inflamatórios não esteroidais

APAC - Alta Complexidade/Custo

AR – Artrite Reumatóide

BVS – Biblioteca Virtual em Saúde

CEAF - Componente Especializado da Assistência Farmacêutica

COFINS - Contribuição para Financiamento da Seguridade Social

CPMF - Contribuição Provisória sobre Movimentação Financeira

CPrev - Contribuição Previdenciária

CSLL - contribuição social sobre o lucro líquido

DAS 28 - Disease Activity Score 28 (Índice combinado que verifica a atividade da doença combinando a avaliação de edema e dor nas articulações + exame laboratorial de atividade inflamatória)

DeCS/BVS – Descritores em Ciência da Saúde/Biblioteca Virtual em Saúde

DESID/MS - Departamento de Economia da Saúde, Investimentos e Desenvolvimento do Ministério da Saúde.

EA - Efeitos adversos

ECR – Ensaio Clínico Randomizado

ECR – Ensaio Clínico Randomizado

ETA – Etanercepte

EULAR – European League Against Rheumatism

FR – Fator Reumatóide

HAQ - Health Assessment Questionnaire (Questionário de incapacidade Física do Paciente)

HAQ – Health Assessment Questionnaire

HC – Hidroxicloroquina

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

ICER – Razão de Custo-Efetividade Incremental

IFL – Infliximabe

IL-6 - Interleucina-6

LF – Leflunomide

MA – Metanálise

MMCD – Medicamentos Modificadores do Curso da Doença

MMCDb - Medicamentos Modificadores do Curso da Doença Biológicos

MMCDs - Medicamentos Modificadores do Curso da Doença Sintéticos/convencionais

MS – Ministério da Saúde do Brasil

MS – Ministério da Saúde do Brasil

MTX – Metotrexato

OMS – Organização Mundial da Saúde

OPAS – Organização Pan-Americana da Saúde

OSS - Orçamento da Seguridade Social

PASEP - Programa de Formação do Patrimônio do Servidor Público

PCDT/MS – Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas/ Ministério da Saúde do Brasil

PCR – Proteína C Reativa

PIS - Programa de Integração Social

PRISMA - Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

QALY - Quality-Adjusted Life-Year

RS – Revisão Sistemática

RTX - Rituximabe

SIA - Sistema de Informações Ambulatoriais

SUS – Sistema Único de Saúde/ Ministério da Saúde do Brasil

SZ - Sulfassalazina

TNF – Tumor Necrosis Factor

TNF α – Fator de Necrose Tumoral Alfa

VHS – Velocidade de Hemossedimentação

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Prevalência da AR em diversas populações estudadas no mundo. Ilustração retirada do artigo de Gabriel et al. (24).	7
Figura 2. Esquema mostrando o início de sintomas de poliartrite e os possíveis diagnósticos ao longo do tempo.....	8
Figura 3. Fluxograma de tratamento do PCDT do MS do Brasil (34).....	11
Figura 4. Mapa de contagem articular do escore DAS28(imagem retirada da internet).....	20
Figura 5. Plano de decisão de uma avaliação econômica.....	25
Figura 6. Proporção de despesas federais no Reino Unido e no Brasil. Copiado de Financiamento Público de Saúde- MS (80)	31
Figura 7. Fluxo do tratamento do paciente com AR. O paciente passa em consulta com médico especialista, que ao exame físico e hipótese diagnóstica solicita exames laboratoriais e de imagem, confirmando a doença e verificando as contraindicações ao tratamento o médico indica o tratamento e inicia-se o ciclo de acompanhamento. O acompanhamento é realizado para acompanhar a atividade da doença e os efeitos adversos.	44
Figura 8. As diversas classificações da AR. Diagnóstico precoce/estabelecida; Atividade da doença baixa, moderada e alta; resposta de melhora com remissão e piora da função e qualidade de vida ao longo do tempo.....	45
Figura 9. PRISMA 2009 Checklist.....	48
Figura 10. Fluxo do ensaio clínico APPEAL. Modificado de Kim et al. (123). ...	49
Figura 11. Fluxo do ensaio clínico TEAR. Modificado de Moreland et al.(124). ..	51

Figura 12. Diagrama do fluxo dos pacientes do ensaio IMPROVED, Heimans et al.(125).....	54
Figura 13. Diagrama do fluxo dos pacientes do ensaio RACAT, modificado de O'Dell et al.(126).	55
Figura 14 Diagrama do fluxo dos pacientes do ensaio NEO-RACo, modificado de Lairisalo et al. (2015)(127).....	57
Figura 15. Diagrama do fluxo dos pacientes do ensaio TACIT, modificado de Scott et al.(128).....	59
Figura 16. Risco de viés (RoB- Cochrane modificado) dos estudos incluídos na metanálise.....	62

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Efeitos adverso encontrados no estudo APPEAL.	50
Tabela 2. Efeitos adverso encontrados no estudo TEAR.	52
Tabela 3. Efeitos adverso encontrados no estudo RACAT.	56
Tabela 4. Efeitos adverso encontrados no estudo NEO-RACo.....	58
Tabela 5. Efeitos adverso encontrados no estudo TACIT.....	60
Tabela 6. Descrição das características dos estudos incluídos nas metanálise.	63
Tabela 7. Descrição das características dos pacientes e tratamento dos estudos incluídos na metanálise.....	64
Tabela 8. Características dos medicamentos para o tratamento da AR, segundo o PCDT/MS.....	68
Tabela 9. Monitorização de efeitos adversos no tratamento da AR, segundo PCDT/MS.....	70
Tabela 10. Valores médios retirados do Banco de Preços em Saúde (BPS) e valores de compras publicadas no Diário Oficial da União (DOU), ano de referência 2017/2018.	71
Tabela 11. Valores médios, retirados do Banco de Preços em Saúde (BPS) e valores de compras publicadas no Diário Oficial da União (DOU), ano de referência 2016/2017.	72
Tabela 12. Valores calculados dos valores médios retirados do Banco de Preços em Saúde (BPS) e valores de compras publicadas no Diário Oficial da União (DOU), ano de referência 2016/2017.	73

Tabela 13. Custo anual de tratamento em diversos cenários do tratamento da AR.....	75
--	----

Tabela 14. Valores mensais com cálculo do número de vezes que o tratamento do MMCD biológico é mais caro e o valor absoluto economizado pode mês e por paciente.	75
---	----

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Critérios para diagnóstico da Artrite Reumatóide, segundo ACR.....	4
Quadro 2. Critérios de classificação para Artrite Reumatoide do ACR/EULAR 2010, modificado de (8)	5
Quadro 3. Resposta EULAR, utilizado para verificar a resposta ao tratamento.	19
Quadro 4. Definição de avaliação econômica parcial ou completa. Para que a avaliação econômica seja considerada completa é necessário que ocorra comparação entre 2 ou mais alternativas e que custos e consequências sejam avaliados em ambas as alternativas. Modificado de Drummond et al.(8)	24
Quadro 5. Divisão de recursos entre os Ministérios a partir dos impostos pagos pela população, Modificado de Financiamento Público de Saúde/MS (80).	29
Quadro 6. Cenário do estudo baseado no P.I.C.O.T.S. (População-alvo; Intervenção alternativa; Comparador; Outcome-Desfecho; Tempo de seguimento; Setting-cenário).	37
Quadro 7. Estrutura de pesquisa baseada no modelo PICO	38
Quadro 8. Descritores utilizados e combinados nas bases de dados: Pubmed, EMBASE, Cochrane database.....	39
Quadro 9. Critério de inclusão e exclusão dos estudos	40

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Forest Plot: Riscos Relativos da comparação das medidas DAS28<2,6 entre os grupos MMCDb (Biologics) e MMCDs (Combination Therapy), avaliados até 6 meses de seguimento.	65
Gráfico 2. Forest Plot: Riscos Relativos da comparação das medidas DAS28<2,6 entre os grupos MMCDb (Biologics) e MMCDs (Combination Therapy), avaliados entre 12 e 24 meses de seguimento.	65
Gráfico 3. Forest Plot: Riscos Relativos da comparação dos efeitos adversos sérios (EAS) entre os grupos MMCDb (Biologics) e MMCDs (Combination Therapy).....	66
Gráfico 4. Forest Plot: Riscos Relativos da comparação dos efeitos adversos (EA) entre os grupos MMCDb (Biologics) e MMCDs (Combination Therapy)...67	
Gráfico 5. Forest Plot (Análise de efeito randômico): Riscos Relativos da comparação das medidas DAS28<2,6 entre os grupos MMCDb (Biologicos) e MMCDs (Terapia Combinada), avaliados até 6 meses de seguimento.	67
Gráfico 6. Forest Plot (Análise de efeito randômico): Riscos Relativos da comparação das medidas DAS28<2,6 entre os grupos MMCDb (Biologicos) e MMCDs (Terapia combinada), avaliados entre 12 e 24 meses de seguimento.	68
Gráfico 7. Proporção de pacientes que não alcançaram a remissão nos seguimentos 6 meses e >12meses, e receberiam a indicação de um agente biológico ou faria troca por outro agente biológico. Dados retirados da metanálise.....	76

RESUMO

Kiyomoto HD. *Drogas modificadoras do curso da doença no tratamento da artrite reumatoide - sintéticos combinados versus agentes biológicos: revisão sistemática e estudo de custo* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

INTRODUÇÃO: A Artrite Reumatóide (AR) é caracterizada pelo aspecto inflamatório crônico articular e é a doença autoimune mais comum em todo o mundo. A categoria de medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) é dividido em dois grupos, sintéticos e biológicos. Há controversos estudos em relação a comparação entre estas alternativas, principalmente, devido ao elevado custo dos biológicos. O objetivo deste estudo foi realizar uma avaliação econômica do tratamento da AR, comparando a terapia combinada de MMCD sintéticos versus MMCD biológicos, utilizando de dados da literatura e de custo na perspectiva do SUS. **MÉTODOS:** Foi realizado uma revisão sistemática com metanálise das bases Medline e Embase os ensaios clínicos randomizados (ECR) que fizeram comparação direta entre o uso de MMCD sintéticos versus os MMCD biológicos. A remissão foi considerada para DAS28 < 2,6. Os itens que compõe o custo seguiram a diretrizes do Ministério da Saúde do Brasil e os valores foram recuperados da tabela do Sistema de Informação Ambulatorial do SUS, e do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS, dados do ano 2016/2017. **RESULTADOS:** Foram incluídos 6 ECR. No seguimento de até 6 meses o

RR=0,70 (IC95% 0,57 a 0,85) a favor dos biológicos. No seguimento entre 12 a 24 meses não houve diferença estatisticamente significativa, RR=0,91 (IC95% 0,80 a 1,05). Um ano do tratamento com MMCDs combinado custa R\$2445,60 e os Anti-TNF custa R\$ 52.821,57. CONCLUSÃO: A remissão da atividade clínica da AR pode ser obtida pelo uso de DMARD sintéticos ou por Agentes Biológicos. Análise de custo-minimização mostrou que uma economia substancial a cada mês evitado de uso dos MMCD biológicos.

Descritores: artrite reumatoide; metotrexato; cloroquina; sulfassalazina; infliximabe; etanercepte; fatores biológicos; custos e análise de custos; economia da saúde; Sistema Único de Saúde.

ABSTRACT

Kiyomoto HD. Disease modifying anti-rheumatic drug in rheumatoid arthritis - combination of synthetic versus biological agents: systematic review and cost study [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2018.

INTRODUCTION: Rheumatoid arthritis (RA) is the most common autoimmune disease in the world, which leads to a chronic joint inflammation. There are two types of disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARD): synthetical and biological. The comparison between both drugs is controversial, mostly because of the high cost of the biological ones. The aim of this study was to develop an economic evaluation of RA treatments, comparing combined therapy with synthetic DMARD versus biological DMARD, based on literature review and cost analysis on SUS data. **METHODS:** Systematic review with meta-analysis of randomized clinical trials (RCT) was conducted on Medline and Embase database about direct comparisons of synthetic DMARD and biological DMARD. Remission was set for DAS28<2.6. Cost analysis was based on the guidelines of the Brazilian Ministry of Health and cost values were extracted from the SUS's Ambulatory Information System table, Management System of Procedures Table, and Medicine and OPM table, for 2016/2017. **RESULTS:** Six RCT were included. For six months follow-up, RR=0.70 (IC95% 0.57 to 0.85) in favour of biologicals. For 12-24 months follow-up, both DMARD were similar, RR=0.91 (IC95% 0.80 to 1.05). One-year treatment with DMARD costs R\$2445,60 e Anti-TNF costs R\$

52.821,57. CONCLUSION: Remission of clinical activity of RA can be reached with synthetic or biologic DMARD. Minimizing-cost analysis showed a monthly expressive saving avoiding the biologic DMARD.

Descriptors: arthritis, rheumatoid; methotrexate; chloroquine; sulfasalazine; infliximab; etanercept; biological factors; costs and cost analysis; health economics; unified health system

1. INTRODUÇÃO

A Artrite Reumatóide (AR) caracteriza-se pelo aspecto inflamatório crônico articular e é a doença autoimune mais comum em todo o mundo (1). Apesar do entendimento da disfunção autoimune, é desconhecida a sua etiologia. No Brasil (2) a prevalência é de 0,2 a 1,0%, ou 400 mil a 2 milhões de pacientes. O impacto da doença é devido ao aumento da incapacidade e a redução da qualidade de vida (3), que reflete em uma doença com custo substancial em termos de assistência médica e aspectos sociais (4).

O desafio do diagnóstico, que pode impactar a intervenção na doença, é a manifestação da artrite precoce, pois a doença estabelecida com o tempo é menos controversa (5). O curso da doença é altamente variável, variando de leve e impacto limitado, até grave e sem remissão, que não responde ao tratamento. É difícil desenvolver um bom preditor para ajudar o desenvolvimento de regimes individuais de tratamento. Sem o tratamento adequado, muitos pacientes desenvolvem danos nas articulações, erosões ósseas, perda do espaço articular e osteoartrite secundária(6).

É cada vez mais comum ter opções de tratamento para gerenciar as condições médicas, como a AR. Os custos com medicamentos representam parte significativa do custo total. As drogas modificadoras do curso da doença sintéticas/convencionais (MMCDs) são relativamente baratas, enquanto os novos agentes biológicos (MMCDb) têm custo elevado. O custo com cuidado médico é modesto no curto prazo e cresce substancialmente quando é

necessário o tratamento cirúrgico ou tratamento médico de suporte de longo prazo(7). Os custos indiretos, que incluem perda de trabalho, apoio da família e cuidadores e custos de assistência social são os mais relevantes na perspectiva do paciente, mas são de difícil mensuração (8).

As avaliações na AR observam principalmente a inflamação das articulações. Diversos instrumentos, questionários e escores tentam avaliar a condição do indivíduo portador de AR. Um índice amplamente utilizado é o Índice de Atividade da Doença para 28 Articulações (DAS28), que combina a contagem do número de articulações edemaciadas e doloridas, a avaliação global do paciente e um exame laboratorial de atividade inflamatória(9).

A meta do tratamento é minimizar o impacto da AR na vida do paciente, reduzindo a atividade da doença. Antes, reduzir a atividade da doença até a remissão não era tarefa fácil, mas os tratamentos atuais fazem com que poucos pacientes mantenham a doença ativa persistente. Assim, a remissão sustentada é o objetivo principal, como alcançar a remissão no menor tempo possível tem se tornado de alta relevância(10). A MMCDs, relativamente barata e disponível, como o metotrexato, causou grande avanço no manejo da AR ativa. No início, a MMCDs foi dada como monoterapia, mas a combinação de dois ou mais MMCDs é mais eficaz que a monoterapia (11,12). Em meados da década de 1990, surgiu nova abordagem de tratamento: agentes biológicos (13), mas, o fator limitante é o alto custo (14).

O objetivo deste estudo é comparar duas formas de tratamento da AR, MMCD sintéticos combinados versus MMCD biológicos e realizar a análise econômica na perspectiva do Sistema Único de Saúde do Brasil (SUS)

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Etiologia

Artrite reumatoide (AR) é a doença inflamatória crônica de característica articular, que pode apresentar manifestações extra articulares, a doença autoimune mais comum no mundo (1) e a mais frequente entre as doenças autoimunes (15). Apesar do entendimento da disfunção autoimune envolvida na AR, apesar de ser desconhecida a etiologia, acredita-se que há fatores genéticos e ambientais (1,16). Os sinais mais comuns do processo inflamatórios articular são os sintomas de dor, rigidez e diminuição da amplitude de movimento articular, mais comuns nas mãos e nos punhos, e o acometimento articular característico é simétrico (17,18). As articulações inflamadas provocam rigidez matinal e fadiga e com a progressão da doença, os pacientes podem desenvolver deformidades articulares e incapacidade física para realizar atividades de vida diária e profissional, impactando na qualidade de vida e menor expectativa de vida(19). O objetivo de qualquer tratamento é a cura, mas no caso da AR e como em outras doenças que ainda não se sabe a causa e o mecanismo que desregula as funções normais, ainda não há um tratamento que alcance este objetivo, mas já é possível alcançar níveis de controle terapêutico sustentado. Atualmente, o metotrexato é a droga âncora, e é eficaz(20) e tem se mostrado tão efetivo quanto os agentes biológicos, chegando a obter resultados em 70 a 80% dos pacientes com AR (21).

2.2 Epidemiologia

O diagnóstico da AR é baseado em exame físico, exames laboratoriais e de imagem. Porém, não há um único exame conclusivo (15,19). Apesar dos critérios de classificação do *American College of Rheumatology* (ACR) não objetivarem o diagnóstico, a AR pode ser definida pela presença de 4 ou mais critérios desta classificação, com a sensibilidade de mais de 90% e a especificidade que chega a 89%(5).

Quadro 1. Critérios para diagnóstico da Artrite Reumatóide, segundo ACR.

Critérios ACR
<ul style="list-style-type: none"> • Rigidez articular matinal durando pelo menos 1 hora • Artrite em pelo menos três áreas articulares • Artrite de articulações das mãos: punhos, Interfalangeanas proximais (articulação do meio dos dedos) metacarpofalangeanas (entre os dedos e mão) • Artrite simétrica (por exemplo no punho esquerdo e no direito) • Presença de nódulos reumatóides • Presença de Fator Reumatóide no sangue • Alterações radiográficas: erosões articulares ou Rarefação óssea peri-articular nas radiografias de mãos e punhos.

Fonte: Sociedade Brasileira de Reumatologia(19)

No entanto, o ponto crítico é o diagnóstico precoce desta doença para início imediato do tratamento para aproveitar a janela terapêutica de melhores resultados (19). Para evoluir neste ponto, em 2010, um grupo de trabalho revisou e atualizou estes critérios. No novo conjunto de critérios, a classificação como “AR definitiva” é baseada na presença confirmada de sinovite em pelo menos uma articulação, na ausência de um diagnóstico alternativo que explique melhor a sinovite e a obtenção da pontuação total 6 ou superior, de 10 pontos possíveis, dos escores individuais em 4 domínios, a saber: número e local das articulações envolvidas (escore 0-5), anormalidade sorológica (escore 0-3), resposta de fase aguda elevada (escore 0-1) e duração do sintoma (2 níveis; intervalo 0–1) (22), Quadro 2.

Quadro 2. Critérios de classificação para Artrite Reumatoide do ACR/EULAR 2010, modificado de (23)

Critérios ACR/EULAR para AR	
População-alvo (quem deve ser testado: Pacientes	
1. Quem tem no mínimo 1 articulação com sinovite clínica definida (edema)	
2. Cujas sinovite não pode ser explicada por outras doenças	
A. Envolvimento da articulação	Escore
• 1 grande articulação	0
• 2 a 10 grandes articulações	1
• 1 a 3 pequenas articulações (com ou sem envolvimento de grandes articulações)	2

<ul style="list-style-type: none"> • 4 a 10 pequenas articulações (com ou sem envolvimento de grandes articulações) 	3
<ul style="list-style-type: none"> • >10 articulações (com no mínimo uma articulação pequena) 	5
B. Resultados serológicos (no mínimo 1 resultado é necessário para classificação)	
FR negativo e AAPC negativo	0
FR baixo-positivo e AAPC baixo-positivo	2
FR alto-positivo e AAPC alto-positivo	3
C. Reagentes de fase aguda (pelo menos 1 resultado do teste é necessário para classificação)	
PCR normal e VHS normal	0
PCR anormal e VHS anormal	1
D. Duração dos sintomas	
< 6 semanas	0
> 6 semanas	1
Soma	>=6

Fonte: *American College of Rheumatology*(23)

2.3 Incidência e Prevalência

No Brasil, um estudo(2) de prevalência da AR do adulto avaliou amostras populacionais das macrorregiões do país (norte, nordeste, centro-oeste e sul), nas cidades de Belém, Natal, Brasília, Campinas e Curitiba, Foram escolhidos

aleatoriamente 500 domicílios e entrevistados e a prevalência encontrada foi de 0,2 a 1,0%. Desta forma, entre os mais de 200 milhões de brasileiros poderíamos ter até 2 milhões de pacientes com AR.

A ocorrência de AR é relativamente constante ao redor do mundo, com prevalência entre 0,5 e 1,5%, como em várias populações europeias e norte-americanas. Mas podem ser atingir 0,2% ou mais, como nos *Chippewa Indians*, chegando a 6,8% de prevalência (24). Segundo a Sociedade Brasileira de Reumatologia (19,25) e o ACR (15) a AR acomete as mulheres de 2 a 3 vezes mais que os homens, inicia-se geralmente entre 30 e 50 anos e a incidência aumenta com a idade, dados confirmados em pacientes no Brasil (17,18,26). O pico de incidência é ao redor dos 70 anos (27).

Figura 1. Prevalência da AR em diversas populações estudadas no mundo. Ilustração retirada do artigo de Gabriel et al. (24).

A AR é uma doença com curso da doença variado (28). Estimativas do curso da doença e de desfechos da AR são importantes para estimar as consequências socioeconômicas, principalmente do ponto de vista do

planejamento de financiamento público da saúde. Neste cenário, desde 1951(29), os estudos observacionais com dados de vida real podem ser muito valiosos (30). Estudo sobre a história natural da doença realizado a partir da coorte *Norfolk Arthritis Register* (NOAR) (16) mostra dados interessantes da epidemiologia clínica. O estudo mostra que a partir de sinais e sintomas de artrite (poli) inflamatória pode-se ter 3 cursos de evolução, sendo uma delas a AR estabelecida, Figura 2.

Figura 2. Esquema mostrando o início de sintomas de poliartrite e os possíveis diagnósticos ao longo do tempo.

Se tomarmos como referência a coorte NOAR, a taxa de remissão foi de 30 a 40% caracterizando uma doença autolimitada. Para os classificados com AR estabelecida, a taxa de remissão foi menor, de 10 a 30% corroborando com Scott e Steer(3), que também estimaram taxas de remissão sustentada

entre 10 a 36%. Entre os pacientes com diagnóstico de 1 a 3 anos, a taxa de remissão foi a maior, de 42 a 55%. O paradigma atual é que há a crescente evidência(31) de que o tratamento precoce e agressivo, baseado em alcançar a remissão, “*based-target*,” da AR produz melhores resultados. Desta forma, o equilíbrio deve ser alcançado entre não tratar os pacientes susceptíveis de entrar em remissão espontânea e atrasar o tratamento naqueles que estão destinados a ter o desfecho pobre.

2.4 Tratamento

Está se tornando comum ter várias opções de tratamento para gerenciar as condições médicas, entre elas a AR. O tratamento para um paciente com AR é familiar para a prática de reumatologistas. Resumidamente, para o paciente com a doença ativa é recomendado a terapia inicial com anti-inflamatórios não esteroides (AINE) e/ou corticoides, apesar do efeito rápido sobre os sintomas, estas não alteram o curso da doença e, portanto, são introduzidos os medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD). Como o paciente pode ter artrite indiferenciada ou a AR estabelecida entre outros fatores prognósticos, a resposta pode ser completa, parcial ou nenhuma resposta, ou ainda com efeitos adversos, que exijam a cessação ou troca dos fármacos. Os MMCD sintéticos (MMCDs), que incluem o metotrexato (MTX), Hidroxicloroquina (HC), Leflunomide (LF), sulfassalazina (SZ), azatioprina e ciclosporina, podem ser substituídos ou adicionados um ao outro até alcançar o efeito desejado. Este processo pode levar tempo e a incapacidade da função pode acumular-se, com complicações, comorbidades

e distúrbios psicológicos(32). Contudo, a perda de efetividade, a toxicidade e o aparecimento de efeitos adversos (EA) pode clamar por nova tecnologia.

Um alvo de tecnologias mais novas tem sido o Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF α) e a interleucina (IL) que são citocinas, pró-inflamatórias, que como mensageiros químicos produzidos por células imunes (monócitos, macrófagos e linfócitos T), quando ativadas estimulam e inibem vários processos do sistema imunológico. Essas citocinas estimulam a produção de outras citocinas que causam proliferação de sinoviócitos, destruição da cartilagem e erosões ósseas. Assim, o uso dos MMCD biológicos (MMCDb) ou simplesmente agentes biológicos (AB) são indicados em doenças inflamatórias crônicas. Entre os MMCDb o mais utilizados são os anti-TNF α .

Uma coorte do Reino Unido(33) de 10.396 pacientes, acompanhada desde de 2009, mostrou que o uso entre o Etanercepte (ETA), o Infliximabe (INF) e o Adalimumabe (ADA) estava equilibrado entre os usuários. No entanto, no segundo ano de uso, em torno de 50% dos pacientes já tinham abandonado o uso do seu primeiro anti-TNF, ou por ineficácia ou por algum efeito adverso. O estudo também mostrou que o grupo que mais persistiu com o uso de anti-TNF foram os usaram um ou mais MMCDs combinados.

No Brasil, o tratamento da AR pode ser visualizada na Figura 3, que mostra o fluxo de tratamento medicamentoso da diretriz do Ministério da Saúde (MS) para o tratamento da AR descrito no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT/MS).

Fluxograma de Tratamento da Artrite Reumatoide

Portaria Conjunta nº 15/2017, 11/12/2017

Figura 3. Fluxograma de tratamento do PCDT do MS do Brasil (34).

O ponto do fluxo mais difícil a ser gerenciado no tratamento do paciente é o tempo de espera para o próximo passo quando não se obtém resposta

satisfatória. No PCDT/MS, Figura 3, na fase 3, o tempo para indicação dos MMCDb é de 9 meses. Este tempo é muito discutível, pois existem os MMCDs com ação lenta e o tratamento baseado em atingir a remissão o quanto antes induz ao uso dos MMCDb.

2.5 Descrição das tecnologias

O escopo do trabalho trabalhou com duas estratégias, os Medicamentos Modificadores do Curso da Doença Sintéticos (MMCDs) vs. os Medicamentos Modificadores do Curso da Doença Biológicos (MMCDb).

MMCDs

Metotrexato

Definição do DeCS/BVS (35): Antimetabólito antineoplásico com propriedades imunossupressoras. É um inibidor da tetraidrofolato desidrogenase e impede a formação de tetraidrofolato necessário para a síntese de timidilato (componente essencial do DNA).

O MTX inibe a enzima diidrofolato redutase e outras enzimas dependentes de folato, diminuindo a sinergia de DNA, RNA e proteína. Esta inibição é acompanhada pelo aumento do índice de adenosina que pode inibir as citocinas, como TNF α e IL-6. O metotrexato é metabolizado no fígado em forma ativa de poliglutamada e formas inativas de 7-hidroximetotrexato. A meia-vida aumenta com a dose e varia de 3 a 15 horas. O metotrexato e seus metabólitos são predominantemente excretados pelo Rim. Portanto, drogas

que possam prejudicar a função renal devem ser coadministradas com cautela(36,37). O MTX pode ser utilizado por via oral, por via subcutânea ou intramuscular. Sua apresentação é em comprimido de 2,5 mg ou em frascos de 50 mg/2 ml.

Segundo o PCDT para tratamento da AR(38) no adulto, a posologia deve iniciar-se com 10 a 15 mg/semana, por via oral, por via subcutânea ou intramuscular, e pode ser aumentado até 25 mg/semana e deve ser associado ao ácido fólico, por via oral, 5 a 10 mg/semana. A eficácia e efetividade do MTX foi confirmada em estudos controlados por placebo que investigavam doses de até 25mg por semana e foram revisadas sistematicamente(39). As evidências fazem do MTX uma droga utilizada há muito tempo no tratamento da AR(40). O MTX também pode ser combinado com outras drogas no caso de falha na resposta à monoterapia(41).

Os efeitos adversos graves são raros. Os efeitos adversos mais comuns são os gastrointestinais (náusea, vômito, anorexia e diarreia), hematológicos (leucopenia, pancitopenia, macrocitose), Sistema Nervoso Central (dor de cabeça, vertigem e tontura) e outros como infecções oportunistas, febre e alterações do Fígado (Fonte: Bula).

Hidroxicloroquina

Definição do DecS/BVS(42): Agente antimalárico protótipo, com um mecanismo que não é bem compreendido. Também tem sido usado para tratar a artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico e na terapia sistêmica

de abscessos hepáticos por ameba. A Hidroxicloroquina pode ser utilizado por via oral. Sua apresentação é em comprimido de 400 mg.

Para o tratamento da AR(38) no adulto, a posologia deve iniciar e manter com 6 mg/kg/dia, por via oral, até, no máximo, 400 mg/dia. A eficácia da hidroxicloroquina foi confirmada em revisão sistemática, mas seu princípio de ação é geralmente lento (entre 3 a 6 meses)(43) e pode ser associada a outros MMCD(41). O efeito adverso mais relevante é a toxicidade ocular(44).

Leflunomida

Definição do Mesh/Pubmed: Inibe a di-hidroorotato desidrogenase, a quarta enzima na via biosintética da pirimidina; antagoniza a proliferação de células do músculo liso mediada pelo fator de crescimento in vitro.

A leflunomida tem propriedades imunomoduladoras, antiproliferativas e anti-inflamatórias. O modo de ação mais importante é a inibição da biossíntese da pirimidina, através da inibição da enzima diidroorotato desidrogenase, causando a diminuição na produção de uridina(45,46). A leflunomida inibe a expressão de moléculas de adesão, a produção de citocinas e a migração de neutrófilos. A leflunomida sofre circulação entero-hepática contribuindo para a meia-vida de 15 dias. Cerca de 50% não é metabolizado e é excretado nas fezes (47,48).

A Leflunomida pode ser utilizado por via oral. Sua apresentação é em comprimido de 20 mg. Para o tratamento da AR(38) no adulto, a posologia deve ser de 20 mg/dia ou em dias alternados.

A leflunomida foi aprovada pelo FDA em 1998 e é efetiva não somente melhorando os sinais e sintomas da AR(49), mas também diminuindo a progressão da doença(44,50,51). A incidência de EA foi maior com a leflunomida do que com placebo. São comuns distúrbios gastrointestinais, perda de peso, reações alérgicas, erupção cutânea e alopecia. A incidência de infecções e elevações transitórias da função hepática foram raras(49).

Sulfassalazina

Definição do DeCS/BVS(52): Sua atividade está geralmente ligada a um produto de sua clivagem metabólica, o ácido 5-aminossalicílico, liberado no colo.

A Sulfassalazina é usada há muito anos. A sulfassalazina consiste em sulfapiridina ligada de forma covalente e ácido 5-aminossalicílico. A absorção é de apenas 20% e a maior parte da droga é dividida no intestino grosso nos compostos separados. 50% do ácido 5-aminossalicílico é excretado nas fezes, enquanto 30% é excretado na urina. O modo de ação da sulfassalazina ainda não é precisamente conhecido. A sulfapiridina tem vários efeitos imunomoduladores, como inibição da produção de prostaglandinas, inibição de várias funções neutrofílicas e linfocitárias e quimiotaxia(53–55).

A Sulfassalazina pode ser utilizada por via oral. Sua apresentação é em comprimido de 500 mg.

Segundo o PCDT para tratamento da AR(38) no adulto, a posologia deve-se iniciar com 500 mg/dia e, após uma semana, deve-se aumentar a dose até 2.000 a 3.000 mg/dia, divididos em duas a três administrações.

Metanálise de ensaios randomizados que fizeram o uso de SSZ no tratamento da AR mostrou melhora significativa na atividade da doença comparada ao placebo (56), além da melhora radiográfica(57).

Os efeitos adversos graves também são raros para esta droga e são similares aos efeitos adversos dos outros MMCDs (58).

MMCDb

Os MMCDb são recomendados para o tratamento da AR em diversos países(13,38).

Adalimumabe

É um anticorpo monoclonal humano que inibe o fator de necrose tumoral alfa ($TNF\alpha$) ao se ligar aos receptores de TNF na superfície celular. A concentração máxima é atingida após aproximadamente 130 horas. A meia-vida de eliminação é de aproximadamente 2 semanas(59).

O Adalimumabe é utilizado por via subcutânea. Sua apresentação é em seringas preenchidas de 40 mg. Segundo o PCDT para tratamento da AR(38) no adulto, a posologia deve-se iniciar e manter a dose com 40 mg, duas vezes/mês. Metanálise(60) e ensaio clínico randomizado(61) encontraram eficácia do ADA na dose de 40mg. Apesar da desconfiança de maior risco em doenças neoplásica relacionada ao uso de anti-TNF alfa, ainda faltam dados de seguimento mais longo para confirmar esta hipótese. Revisão sistemática não encontrou maiores taxas de EA quando comparados aos MMCDs. ADA

teve maior taxa de EA graves quando comparada ao Golimumabe, mas não foi diferente dos outros MMCDb(62,63)

Infliximabe

O Infliximabe foi um dos primeiros agentes anti-TNF a ser investigado no tratamento da AR. É um anticorpo monoclonal químico (rato/humano), anti-TNF alfa. Este anticorpo liga-se com alta afinidade ao TNF α . O infliximabe tem múltiplos efeitos, incluindo redução dos níveis séricos de mediadores inflamatórios. Ele reduz a migração de linfócitos para as articulações de pacientes com AR. A meia-vida de eliminação é de aproximadamente 9 dias. O infliximabe é detectado por mais tempo no sangue quando administrado em combinação com o metotrexato(64). O Infliximabe é utilizado por via intravenosa. Sua apresentação é em frascos-ampola de 100 mg/10ml. Segundo o PCDT para tratamento da AR(38) no adulto, deve-se iniciar com 3 mg/kg/dose, nas semanas 0, 2, 6 e, após, manter a mesma dose a cada dois meses.

O primeiro ensaio clínico fase III do IFL foi em 1999(65) com resultados promissores. Posteriormente outros ensaios que foram consolidados em uma RS(66) confirmaram o seu benefício no tratamento da AR. Maior risco em doenças neoplásica relacionada ao uso de anti-TNF alfa ainda necessita ser confirmada. Revisão sistemática não encontrou maior taxa de EA quando comparado aos MMCDs. IFX não apresentou taxas de EA graves diferente dos outros MMCDb (62,63).

Etanercepte

Etanercepte é uma construção de duas cópias do receptor p⁷⁵ humano e bloqueia a interação entre o TNF α e os receptores p⁵⁵ e p⁷⁵ na superfície celular. A concentração máxima de etanercepte é atingida 48 horas e sua meia-vida terminal é 70 horas(67,68). O Etanercepte é utilizado por via subcutânea. Sua apresentação é em frascos-ampola de 25 e 50 mg; seringas preenchidas de 50 mg. Segundo o PCDT para tratamento da AR(38) no adulto, deve-se iniciar e manter a dose com 50 mg, a cada semana (quatro vezes/mês).

O reconhecimento do ETA como terapêutica da AR já tem mais de 18 anos(69). Também provou-se importante no controle da progressão da destruição articular(70) e consolida-se após ensaios clínicos que já foram sintetizados em uma metanálise(71).

Revisão sistemática não encontrou taxas adicionais de EA quando comparados aos MMCDs. O ETA não apresentou EA graves diferente dos outros MMCDb(62,63).

2.6 Desfechos

As avaliações na AR passam por medidas de atividade da doença, (escore compostos de exame físico e exames laboratoriais, medidas de dano articular (exame de imagem), medidas da função (questionários) e desfechos de longo prazo, finais (número de cirurgias de artropatias). Apesar disso, outros itens podem ser importantes para o paciente(72).

No exame físico, a contagem de articulações edemaciadas e doloridas é a mais utilizada. Dois escores dominaram a medição da melhora dos sintomas da AR: respostas ACR(73) e respostas EULAR(74).

A resposta inicial da ACR foi denotada como ACR20, que se caracteriza por melhora de 20% na contagem das articulações doloridas e edemaciadas, assim como três dos outros cinco critérios adicionais (estado global saúde avaliado pelo médico, VHS ou PCR, estado funcional, dor, estado global saúde respondido pelo paciente). Outros níveis de melhora também existem, como ACR50 e ACR70. A resposta ACR tem sido amplamente adotada em ensaios clínicos randomizados (ECR), embora estudos tenham mostrado que o resultados pode variar entre os ensaios, devido ao momento da resposta(75). A resposta EULAR é uma forma de classificar os pacientes em 3 níveis de respostas: Boa resposta, Moderada resposta; Sem resposta, e é visto pela melhora do índice do DAS28 em relação a ultima medida realizada, Quadro 3.

Quadro 3. Resposta EULAR, utilizado para verificar a resposta ao tratamento.

Melhora do DAS 28 --> DAS 28 pré-intervenção	>1,2	> 0,6 e ≤ 1,2	≤ 0,6
≤ 3,2	Boa Resposta	Resposta moderada	Sem resposta
> 3,2 e ≤ 5,1	Resposta moderada	Resposta moderada	Sem resposta
>5,1	Resposta moderada	Sem resposta	Sem resposta

Os critérios de resposta EULAR e os critérios de melhora da ACR foram encontradas terem concordância razoável nos ensaios clínicos realizados(76).

O monitoramento da atividade da AR, o mais utilizado na clínica, é realizado usando o Escore de Atividade da Doença de 28 contagens articulares (Disease Activity Score 28 (DAS28)) + exame laboratorial de atividade inflamatória. É composta pela avaliação de 28 articulações, Figura 4, em termos de edema e de sensibilidade ao toque, além de incorporar medidas de atividade inflamatória laboratoriais, PCR ou VHS e uma avaliação subjetiva (AS) realizada na escala de 0-100 feita pelo paciente em relação à atividade da doença na semana anterior. A equação para calcular o DAS28 é a seguinte(77):

$$\text{DAS28} = 0,56 \times (\text{num de articulações sensíveis})^{0,5} + 28 \times (\text{Número de articulações edemaciadas})^{0,5} + 0,70 \times \ln(\text{ESR}) + 0,014 \times \text{AS}.$$

Calculadora online pode ser encontrada na internet: <http://www.das-score.nl/das28/en/>. (78).

Figura 4. Mapa de contagem articular do escore DAS28(imagem retirada da internet).

Pacientes com DAS28 < 2,6 são considerados estar em remissão da doença, DAS28 ≤ 3,2 são declarados como tendo doença baixa atividade, aqueles com DAS28 > 3,2 e ≤ 5,1 são declarados como portadores de doença moderada e aqueles com DAS28 > 5,1 são declarados portadores de doença muito ativa(77).

Medida para avaliar a incapacidade do paciente é o *Health Assessment Questionnaire* (HAQ). O escore HAQ tem a amplitude de 0 a 3, com escores mais altos indicando maior incapacidade. O HAQ é uma escala discreta com valores que saltam de 0,125 em 0,125 e que a soma da escala resulta em um total de 25 pontos (79).

2.7 Economia da Saúde

Segundo Drummond et al. (8), há duas características que definem a avaliação econômica: 1) como você lida com custos e consequências, pois poucos de nós pagaríamos um preço específico por algo que não conhecemos; 2) a escolha, quando o recurso é escasso, desejamos fazer a melhor escolha para evitar o desperdício. Assim, estudos que avaliam os custos e os desfechos de tratamento e programas nos cuidados da saúde são conhecidos como avaliação econômica em saúde. A necessidade de avaliação econômica parte do pressuposto de que os recursos são escassos e devem ser aplicados de forma eficiente.

O Brasil assumiu a responsabilidade de assistir a saúde em 1988 de uma clientela potencial, atualmente, de mais de 200 milhões de pessoas pelo

Sistema Único de Saúde (SUS). O SUS traz princípios básicos como acesso universal e equidade. Cerca de 70% da população brasileira depende do SUS. O tamanho da clientela potencial dimensiona o desafio de financiar o sistema. Dados de 2007 a 2009 mostram que em torno de 8,5% do Produto Interno Bruto (PIB) são consumidos no País pela área da saúde e o SUS responde em torno de 44% destes gastos em saúde no País(80).

A capacidade de financiar sistemas de saúde é debate no mundo inteiro devido à dificuldade e complexidade que envolvem fatores como envelhecimento da população, aumento da incidência de doenças crônicas, aumento da expectativa de vida, e a constante introdução de novas tecnologias com preços exorbitantes, responsáveis por mais da metade da inflação do setor nos últimos anos. Nesses mais de 20 anos, o SUS consolidou-se como uma das mais importantes políticas sociais do Estado brasileiro, sob responsabilidade da União, dos estados e dos municípios. Neste sentido, todos envolvidos neste dilema buscam mais recursos e o uso mais eficiente deste recurso, obtendo mais saúde com mesmo dinheiro (80).

Na maioria dos países industrializados, o ônus do financiamento dos sistemas de saúde pública aumentou nos últimos anos devido ao aumento das doenças crônicas em consequência das mudanças demográficas, bem como o progresso no desenvolvimento das tecnologias médicas. As instituições reguladoras têm a demanda crescente por informações transparentes e válidas sobre o valor relativo das inovações em comparação com as tecnologias estabelecidas. Portanto, os reguladores e pagadores esperam dados sobre eficácia e principalmente efetividade das novas

tecnologias em populações específicas, para a tomada de decisão de incluir a nova opção de tratamento, normalmente mais cara, em esquemas de reembolso e diretrizes de tratamento, principalmente em relação aos modelos de custo-efetividade (81,82).

No relatório da OMS publicado em 2010(83), o conselho para os países que estão com orçamento muito comprometido foi: antes de procurar motivos ou locais para reduzir os gastos com os cuidados de saúde, procure primeiro oportunidades para melhorar a eficiência. O relatório estima que de 20% a 40% de todas as despesas de saúde é desperdiçada por ineficiência e aponta que melhores políticas e práticas poderiam melhorar o impacto das despesas.

Neste sentido, o estudo econômico na saúde é de alta relevância. Vários tipos de estudo podem ser utilizados na avaliação econômica em saúde. O Quadro 4 mostra os tipos de estudo de avaliação econômica. A análise de custo-efetividade (ACE) é a forma de avaliação econômica que geralmente tem sido usada na área da saúde para aplicar os princípios de melhor alocação de recursos, frente a necessidade de comparação do cenário de muitas alternativas, o uso de uma métrica genérica de análise, anos de vida ajustado pela qualidade conhecida como QALY (*Quality-adjusted life-year*) tem sido o mais utilizado.

Quadro 4. Definição de avaliação econômica parcial ou completa. Para que a avaliação econômica seja considerada completa é necessário que ocorra comparação entre 2 ou mais alternativas e que custos e consequências sejam avaliados em ambas as alternativas. Modificado de Drummond et al.(8)

Há comparações entre 2 ou mais alternativas?	Não	Não		Sim
		Examina somente consequências	Examina somente custos	
		1A - Avaliação Econômica parcial Descrição de desfechos	1B - Avaliação Econômica parcial Descrição de custos	2 - Avaliação Econômica parcial Descrição de custo e desfechos
	Sim	3A - Avaliação Econômica parcial Avaliação de eficácia ou efetividade	3B - Avaliação Econômica parcial Análise de custo	4 - Avaliação econômica completa Análise de custo efetividade; Análise de custo-utilidade; Análise de custo-benefício

Fonte: *Methods for the economic evaluation of health care programmes.* Drummond et al.(8)

Os custos e as consequências precisam estar em unidades comuns e o denominador apropriado para ser metodologicamente comparáveis. Na estimativa dos custos, fatores econômicos são importantes e devem ser incorporados nas análises, como preços, inflação, depreciação de bens e "valor oportunista". No entanto, para evitar trabalhos sem necessidade, itens comuns as alternativas devem ser evitados. Consequências, que é medida pela eficácia/efetividade podem ser mensuradas na forma clínica(8).

Na análise de estudo econômico que compara duas ou mais alternativas, o de melhor consequência e menor custo é chamado tecnologia dominante e tecnologias com baixa eficácia/efetividade e alto custo ganham o título de tecnologia dominada. O grande problema está quando há melhor consequência mas também há maior custo, cenário este que acontece com a maior parte das novas tecnologias. A Figura 5 mostra que o quadrante da direita superior é o cenário de difícil decisão.

Figura 5. Plano de decisão de uma avaliação econômica

Um dos exemplos de aumento da demanda de recursos financeiros é a AR, doença que tem incidência e prevalência aumentada com a mudança demográfica que está acontecendo e pelo avanço no tratamento imunomediadas. Nos últimos anos, um progresso significativo na compreensão da imunopatogenia da AR combinada com os avanços na biotecnologia levou ao desenvolvimento de agentes que segmentam terapeuticamente componentes específicos do sistema imunológico desregulado, como os agentes biológicos, em particular os inibidores do fator de necrose tumoral pro-inflamatório (anti-TNF alfa).

Os custos diretos das terapias biotecnológicas são um fardo para os orçamentos de saúde em todo o mundo. Por exemplo, nos Estados Unidos

Unidos da América, o preço médio de atacado por 1 ano de terapia com doses padrão de AR de etanercepte ou adalimumabe no ano de 2006 foi US\$ 16.000,00(84).

Michaud et al.(85), um estudo envolvendo 7.527 pacientes, mostraram que a média com os custos diretos médicos para tratar um paciente com AR por 1 ano foi US\$ 9.519,00 (ano referência - 2001), sendo que 66% eram custo da droga. Encontraram também que 25% dos pacientes utilizavam uso de biológicos, e estes pacientes tinham o custo de US\$ 19.016,00 por ano e para os não usuários de AB o custo foi US\$ 6.164,00 Em 2005, por um ano de terapia com doses padrão para o tratamento da AR com ETA ou ADA foi de aproximadamente US \$ 15.680,00, excluindo os custos de administração.

Rat e Boissier(53), realizaram uma revisão da literatura dos custos diretos e indiretos da AR e encontraram a variação nos custos diretos entre os estudos de \$1.812 a 11.792 Euros por ano e estimativas de custo indireto ficaram de \$1260 a 37.994 Euros. Um achado interessante deste estudo foi a flutuação dos gastos ao longo do tempo, sendo que os maiores gastos ocorrem no primeiro ano e mais especificamente no primeiro semestre e com o passar dos anos o gasto tende a diminuir. Além disso, também foi identificado que uma porcentagem pequena de pacientes, 1 a 20% são os responsáveis por quase 80% de todo impacto orçamentário.

Tang et al.(87), usaram uma base de dados de 2001 até 2004, identificou que nos EUA o custo médio geral de cuidados de saúde em pacientes que receberam tratamento com anti-TNF foi de US\$ 18.268,97. Os custos de

farmácia representaram a maioria, 80,8%, US\$ 14.765,90, do custo anual médio de cuidados de saúde para todos os pacientes.

Um estudo econômico em saúde tem elementos que são obrigatórios para guiar a análise. Em primeiro, é que o cenário do estudo esteja de forma clara e bem definida, como qual a população alvo, quais são as alternativas a serem comparadas e como será medido a consequência. Outro ponto é a perspectiva da análise, se ela é da sociedade, da organização de saúde, do pagador público ou privado, pois, ela possibilita entender quais são os itens dos custos a serem levados em consideração(88–91).

A revisão sistemática (RS) diminui a subjetividade ao processo de revisão narrativa, e contribui para diminuir as incertezas de ensaios clínicos originais com amostra de tamanho pequeno. Um estudo de revisão sistemática deve seguir a estrutura básica de uma questão clínica, como definição do objeto do estudo e a formulação do problema que deve ser baseado no acrônimo PICOTS (Patient, Intervention, Comparator, Outcome, Time, Settings) (89,92).

Em relação aos custos, devem ser considerados todos os itens relevantes para o cenário, como os custos da saúde, os custos da família/paciente, os custos por perda de produtividade e os custos intangíveis(8). Além disso, a fonte dos custos e correções econômicas (ex. descontos) devem ser consideradas nos cálculos dos custos. Por fim, se obtido o custo e as consequências, a razão de custo-efetividade incremental deve ser exposta com análise de sensibilidade para dimensionar as incertezas da análise (89).

Segundo a OMS, Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) refere-se à avaliação sistemática de propriedades, efeitos e / ou impactos da tecnologia em saúde. É um processo multidisciplinar para avaliar as questões sociais, econômicas, organizacionais e éticas de uma intervenção de saúde ou tecnologia de saúde. Assim, o objetivo principal da realização de uma avaliação é informar uma tomada de decisão política.

Em resumo, o que se busca é a eficiência, que pode ser definida de duas formas, eficiência técnica, que busca efetividade com o mínimo de custo possível, e a eficiência alocativa que tem o objetivo de manter o custo de oportunidade no melhor nível possível(93).

Desta forma, a ATS é usada para tomada de decisões na área da saúde, muito utilizada em políticas públicas, para entender a melhor forma de alocar recursos limitados a intervenções e tecnologias de saúde.

Segundo Ministério da Saúde do Brasil, ao atestar as contradições do sistema, o poder público tem utilizado da ATS para a tomada de decisões, no qual define como tecnologia em saúde medicamentos, equipamentos, procedimentos técnicos, sistemas organizacionais, educacionais e de suporte, programas e protocolos assistenciais, por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população(94).

No Brasil, a ATS sobre novas tecnologias para o tratamento da AR dá suporte e está alinhada ao PCDT do Ministério da Saúde, que recomenda o uso do MMCDb após falha do MMCDs (ver PCDT de Dezembro/2017) http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_AR_2017_republicacao.pdf. A incorporação dos MMCDb naturalmente gerou o aumento considerável nos

gastos com intervenções na AR devido ao elevado preço destes fármacos. Os gastos se tornam preocupantes a cada ano, pois após o início do diagnóstico da AR que ocorre com maior frequência entre a 5ª e 6ª década de vida e não pode ser curada, os custos atribuídos a esta condição são compostos por muitos anos, dado a expectativa de vida do brasileiro que é 75,8 anos e a transição demográfica esperada(95). Assim, qualquer aumento nos custos do tratamento da AR que já contém alta carga da doença para a sociedade pode impactar significativamente nos escassos recursos direcionados à saúde(80).

Os recursos destinados à saúde foram determinados pela Constituição de 1988. A participação da União no SUS seria feita com recursos do Orçamento da Seguridade Social (OSS), previdência e assistência social, sendo que primeiramente o setor da saúde deveria ficar com 30% do orçamento, porém, na prática, este repasse nunca ocorreu(80). Entre as tentativas de aumentar os recursos, a mais famosa CPMF, os recursos sempre ficaram no mínimo estabelecido pela Emenda Constitucional nº 29/2000. Para melhor entendimento da fonte de recursos do SUS, uma parceria entre o DESID/MS e a OPAS publicaram o documento Financiamento Público de Saúde(80), a partir de dados gerados por consultores contratados por meio de Termo de Cooperação Técnica.

A partir dos impostos, CSLL, Cofins, CPrev., CPMF, PIS/Pasep e outros, os recursos são divididos entre os Ministérios, Quadro 5.

Quadro 5. Divisão de recursos entre os Ministérios a partir dos impostos pagos pela população, Modificado de Financiamento Público de Saúde/MS (80).

Fontes	ANO	Ministério da Previdência Social		Ministério da Saúde		Ministério do Trabalho e Emprego		Ministério do Desenvolvimento Social		Outros órgãos		Total
		R\$ (milhões)	% do total	R\$ (milhões)	% do total	R\$ (milhões)	% do total	R\$ (milhões)	% do total	R\$ (milhões)	% do total	R\$ (milhões)
CSLL, Cofins, CPrev., CPMF, PIS/Pasep, outras	2007	R\$190.185	61%	R\$44.838	14%	R\$20.109	6%	R\$24.134	8%	R\$34.924	11%	R\$314.190
	2008	R\$208.161	59%	R\$40.776	12%	R\$25.905	7%	R\$24.950	7%	R\$50.064	14%	R\$349.857
	2009	R\$231.726	61%	R\$57.470	15%	R\$25.267	7%	R\$32.465	9%	R\$32.324	9%	R\$379.271
	2010	R\$244.222	60%	R\$58.645	14%	R\$29.991	7%	R\$38.199	9%	R\$39.100	10%	R\$410.157
	2011	R\$279.343	60%	R\$71.061	15%	R\$34.902	7%	R\$42.514	9%	R\$38.124	8%	R\$465.944
Média		R\$230.727	60%	R\$54.558	14%	R\$27.235	7%	R\$32.453	8%	R\$38.907	10%	R\$383.884

Fonte: Financiamento Público de Saúde – Ministério da Saúde/Brasil(80).

No Brasil, os medicamentos envolvidos neste estudo são fornecidos por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) do SUS. Estes medicamentos de alto custo são aqueles de alto valor agregado ou, que pela cronicidade do tratamento tornam-se caros para serem financiados pelo indivíduo. O CEAF faz a execução e gerenciamento pelos governos dos Estados e financia em conjunto com o MS. A aquisição dos medicamentos pode ser realizada de forma centralizada no MS ou de forma descentralizada nos estados. Para este último caso, o ressarcimento aos estados dos valores despendidos na aquisição dos medicamentos é realizado por meio dos valores estabelecidos para a Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade/Custo (APAC), que alimentam o Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA)(95).

Um ponto importante é que sendo política de estado, a proporção de recursos gastos para saúde é baixa, em média, 3,9% do total, principalmente quando comparado a outros países com sistema de saúde parecido com o

brasileiro, como o Reino Unido que gastou, em média, 15% dos seus gastos.

Veja a Figura 6 copiada do documento do MS.

Figura 6. Proporção de despesas federais no Reino Unido e no Brasil.

Copiado de Financiamento Público de Saúde- MS (80)

Tão importante e foco desta pesquisa, não há gestão nas alternativas de tratamento do escasso recurso que consiga atender a demanda com gasto público de R\$725,83 per capita/ano, ou seja, R\$ 60,48 por mês (ano referência 2009). Devido ao alto custo da AR(96), diversos estudos de avaliação econômica que avaliaram estratégias de tratamento da AR, como as ATS dos diversos agentes utilizados para tratá-la podem ser úteis na determinação da alocação eficiente de recursos e estão virando rotina no planejamento de tomadores de decisão(90,93,97,98), incluído modelagem para prospectar gastos em longos períodos(99,100).

Um estudo mostrou que os itens de custo nas avaliações econômicas em AR são pouco homogêneos e há forte necessidade de padronizar seus

componentes de custo relevantes. Por outro lado, a abordagem da doença de forma geral é bastante similar nos primeiros anos, principalmente nos custos médicos entre as alternativas de tratamento atuais(38), podendo se modificar ao longo do tempo devido aos efeitos adversos relacionado a cada droga(84) que ainda não são muito bem estabelecidos e os possíveis benefícios de desfechos duros finais (Hard endpoints). Em ambos a literatura vem se consolidando em não mostrar diferenças entre as alternativas(101).

Na Suécia, em 2005, foi realizado ACU que comparou o ADA com os MMCDs e os outros MMCDb. Foi utilizado um modelo matemático para simular os benefícios advindos de ECR e os custos. Utilizando ACR50 como resposta do benefício o QALY para o ADA foi similar ao ETA+MTX e a razão de custo-efetividade incremental (ICER) por QALY para estas estratégias variou de 35.000 a 42.000 Euros/QALY(102).

Brennan et al. (103) realizaram um estudo de custo-efetividade do ETA para o tratamento da AR em adultos. O estudo usou um modelo que simulou dados de pacientes que tinham falhado a pelo menos duas sequências de MMCDs, usando o ETA como terceira linha de tratamento, e como alternativa outros MMCDs. O modelo usou as diretrizes da British Society for Rheumatology (BSR). Os dados de desfecho foi o HAQ que foram transformados em QALY. O estudo encontrou ICER, em Libras, 16.330/QALY com análise de sensibilidade variando o ICER de 7.800 a 42.000/QALY. Os autores concluíram que o ETA como terceira linha era custo-efetivo para o Reino Unido, quando comparado ao MMCDs. Outro estudo na Suécia em 2005(104), também avaliou o ETA. Os autores utilizaram dados de eficácia do

ensaio TEMPO e de custos e “utility” de um “survey” realizado em 616 Suecos. A alternativa ao ETA foi usar o MTX como monoterapia e encontrou ICER, em Euros, de 37.331 a 46.494/QALY.

Kobelt et al. (105) realizaram uma ACE para o uso do IFL no tratamento da AR comparado a monoterapia de MTX. O estudo fez a ACE baseada no ensaio ATTRACT. O modelo para estimar a progressão da doença e os “utilities” o ICER foram baseados em uma duas coortes com seguimento de até 15 anos da Suécia e do Reino Unido. O estudo usou 2 anos de projeção e encontrou no primeiro ano um ICER, em Euro, de 34.800/QALY e com dois anos de tratamento o ICER, em Euro, foi para 48.200/QALY. O estudo considerou custos diretos e indiretos. No entanto, os autores concluíam que mesmo que houve economia em ambos os custos ao longo dos dois anos eles não compensaram o custo do medicamento. Em 2005, Barbieri et al.(106) realizaram outro estudo de ACU baseado em dados de registro (ARAMIS) do Reino Unido. Os autores encontraram valor de ICER, em Libras, de 33.618/QALY para opção IFL em relação a monoterapia de MTX em pacientes com alta atividade da doença e que foram resistentes ao uso do MTX.

Um estudo de revisão de eficácia e avaliação econômica de 2006(107), avaliando o anti-TNF, mostrou que os benefícios dos anti-TNF quando comparado a grupos placebo ou com terapia ativa de monoterapia do MTX e que os estudos econômicos fornecidos pelos fabricantes favoreceram seus produtos na conclusão da análise. Quando os anti-TNF foram utilizados como última alternativa terapêutica (Terceira linha), os ICER, em Libras, foi de

24.000/QALY para o ETA, de 30.000/QALY para o ADA e de 38.000/QALY para o IFL. Em outros cenários, eles estariam fora do limiar do Reino Unido.

Stevenson et al.(108), realizaram a avaliação econômica extensa de todas as opções disponíveis no Reino Unido, em cenários com pacientes não tratados com MMCD e com os que falharam ao uso do MMCDs. Para obter os benefícios das alternativas, a metanálise de comparação indireta e um modelo matemático foram usados para prospectar os dados ao longo da vida. Na ACU, os autores encontraram valores do ICER maiores que 38.000 Libras nos diversos cenários estudados que comparavam o uso dos MMCDb vs MMCDs. Concluíram que o uso do MMCDb está acima do limiar praticado no Reino Unido. Este estudo foi ampliado em 2011(109) para verificar se o uso de um novo agente biológico após falha do anti-TNF seria custo-efetivo em relação a cuidados de suporte. Os autores mostraram o ICER, em Libras, 34.300/QALY para o ADA, 38.000/QALY para o ETA, 36.200/QALY para o IFL, 21.200/QALY para o RTX e 38.600/QALY para o ABT.

Um estudo brasileiro, realizado por Venson et al. 2011, encontrou ICER por QALY de R\$ 628.124,00, R\$ 509.974,00 e R\$ 965.927,00 para ADA, ETA e IFX, respectivamente. Ainda não há valores de limiar no Brasil para verificar a probabilidade destes dados estarem dentro de uma tecnologia custo-efetiva. Mas os valores absolutos, de qualquer forma, são exorbitantes para um país em desenvolvimento e relativo a outros tratamentos no SUS.

Há muitos outros estudos que avaliaram o uso dos Anti-TNF em conjunto e todos eles usaram como alternativa o uso do MTX em monoterapia(110–115).

Estudos de comparação direta entre os biológicos são raros (116,117), e comparação com terapia combinada de MMCDs foram pouco explorados. Verhoeven et al.(118) exploraram MMCDs combinados vs Leflunomide monoterapia e concluíram que a combinação foi dominante sobre a monoterapia.

Bansback et al.(119) realizaram a ACE com a estratégia de tratamento de ETA como primeira linha comparado a MMCDs combinados em terapia tríplice. Como os resultados foram baseados no estudo RACAT que observou não-inferioridade na eficácia, o ICER da alternativa do uso de ETA, em dólares, foi 2,5 milhões/QALY nos primeiros 24 meses, quase 1 milhão/QALY em 48 meses e na prospecção por toda a vida o ICER seria 521.520/QALY.

As avaliações econômicas são dependentes dos cenários e dos custos locais. A transição de resultados entre países diferentes é complexa. Estudos que revisaram os modelos publicados encontraram grande variação nas análises(82). A modelagem para análise de custo-efetividade de novos fármacos para a AR tem se tornado cada vez mais sofisticada. Muitos aspectos técnicos ainda necessitam serem resolvidas para se estabelecer o caso base para comparações entre os estudos(120). Essas diferenças podem ser explicadas em grande parte por diferenças nas suposições sobre a natureza dos pacientes que podem ser tratados, as sequências de tratamento prováveis, as respostas prováveis ao tratamento, a provável continuação da droga e provável progressão da doença. É importante ressaltar que os dados do cenário local aos quais um problema econômico de saúde é aplicado são

necessários. Em última análise, os modelos são apenas modelos e, como tal, uma aproximação da vida real(121).

3. OBJETIVO

O objetivo deste estudo é realizar uma revisão sistemática dos benefícios do tratamento da AR, comparando a terapia combinada de MMCD sintéticos versus MMCD biológicos, usando de dados da literatura. E realizar uma análise dos custos de ambas as alternativas, com dados de gastos do SUS, utilizando-se da perspectiva do SUS.

Quadro 6. Cenário do estudo baseado no P.I.C.O.T.S. (População-alvo; Intervenção alternativa; Comparador; Outcome-Desfecho; Tempo de seguimento; Setting-cenário).

P	Artrite Reumatoide, no Brasil, que estão com a doença ativa.
I	MMCD sintéticos (Metotrexato, Hidroxicloroquina, Leflunomide Sulfassalazina)
C	MMCD biológicos (Adalimumabe, Infliximabe ou Etanercepte – Combinado ou não com uso de MMCD sintético)
O	Remissão da doença (Escore DAS 28)
T	Até 2 anos
S	Sistema Público - SUS

4. MATERIAIS DE MÉTODOS

4.1 Avaliação da eficácia clínica

A revisão sistemática, *Systematic review Combinations of conventional DMARDs compared with biological therapies for rheumatoid arthritis: a systematic review with meta-analysis*) foi registrada na base de dados PROSPERO (122,123) pelo número de registro CRD: 42016026361, disponível no site <http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/> . Para este estudo foram seguidos as orientações do PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)(124,125).

Foi realizado o levantamento de ensaios clínicos existentes, que avaliaram a utilização dos agentes imunobiológicos no tratamento de pacientes com artrite reumatoide que compararam a eficácia com o protocolo de terapia combina de uso de MMCDs. A questão clínica para a construção da estratégia de busca baseada na estrutura P.I.C.O. pode ser visualizada no Quadro 7.

Quadro 7. Estrutura de pesquisa baseada no modelo PICO

P	Artrite Reumatoide, adultos (>18 anos)
I	Terapia combinada de MMCDs sintéticos
C	Agente Imunobiológico
O	Sem restrição de escolha dos desfechos

A revisão da literatura foi realizada pelas bases de dados *PubMed* (*Medline*), *EMBASE*, *Lilacs* e *Cochrane Library* (*CENTRAL*). A busca nas bases de dados foi realizada até a data de 01/06/2017.

Para a busca dos estudos, uma série de combinações de palavras-chave de pesquisa foram utilizadas, em sequência de maior sensibilidade para uma maior especificidade, sem restrição de data e línguas.

Para recuperar os estudos nas bases eletrônicas foram utilizados os descritores que estão no Quadro 8, após uso da estratégia na plataforma das bases eletrônicas, foram utilizados os filtros específicos na interface das bibliotecas eletrônicas para seleção de ensaios clínicos.

Quadro 8. Descritores utilizados e combinados nas bases de dados: Pubmed, EMBASE, Cochrane database

Descritores para busca das evidências
1. Rheumatoid Arthritis.mp
2. infliximab
3. etanercept
4. adalimumab
5. golimumab
6. certolizumab
7. anti-TNF
8. biological products
9. methotrexate
10. cyclosporin

11. sulphasalazine
12. hydroxychloroquine
13. prednisolone
14. immunosuppressive agents
15. combination DMARDs
16. combination treatment
17. combination anti-rheumatic drugs
18. combination therapy
19. leflunomide
20. 1
21. 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 17
or 18 or 19
22. 20 and 21

Para seleção dos estudos foram utilizados os critérios de inclusão e exclusão apresentados no Quadro 9.

Quadro 9. Critério de inclusão e exclusão dos estudos

Critérios de inclusão:
<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes com Artrite Reumatoide • Estudos que compararam os MMCD biológicos vs. terapia combinada de MMCD sintéticos. • Desenho do estudo: Ensaios clínicos

Critérios de exclusão:
<ul style="list-style-type: none"> • Estudos que envolveram pacientes com AR juvenil ou outra doença, que não seja AR, • Estudos que misturaram as intervenções (Cross-Over) • Estudos com mensurações laboratoriais isoladas envolvendo análise de mecanismo de ação das drogas, • Estudos avaliados com desfechos intermediários de menor relevância para o paciente, como 20% de melhora. • Ensaios clínicos de comparação de doses (estudos de fase I e II), • Ensaios clínicos que utilizaram doses não licenciadas para uso.

Inicialmente, os critérios foram utilizados para leitura por título e resumo. Posteriormente, os artigos recuperados passaram por leitura do texto integral. Os estudos passaram por etapa de qualificação dos estudos, e foi utilizado as diretrizes da *Cochrane collaboration* e a ferramenta, *Risk of Bias – RoB*. Sete domínios diferentes foram utilizados para identificar vieses, como definido por Cochrane: processo de randomização, ocultação da alocação, cegamento dos participantes do estudo, cegamento da avaliação do resultado, dados incompletos, relato seletivo de resultados e outros vieses (conflito de interesse). Cada um dos 7 domínios avaliados, o risco de viés foi classificado em 3 níveis de viés: baixo risco, incerto (Unclear) e em alto risco de viés.

Após seleção dos estudos e avaliação da qualidade de cada estudo, os dados foram extraídos e armazenados em uma planilha de Excel®. Foram extraídas as características dos pacientes envolvidos nos ensaios clínicos, os

protocolos de intervenção em relação a posologia, tempo de seguimento e os desfechos. O desfecho recuperado foi a remissão através do escore DAS28 com o corte $<2,6$.

Os resultados dos estudos foram extraídos pelo número absoluto de pacientes que estavam em remissão, eventos discretos para gerar medidas de risco. Os dados foram extraídos utilizando método por intenção de tratamento (ITT). Todas as fases foram realizadas por dois pesquisadores, MN e HK, de forma independente e as discordâncias foram resolvidas por discussão entre os dois pesquisadores envolvidos.

Os resultados dos ensaios individuais foram agrupados para realizar a metanálise usando o método de Mantel-Haenszel. A heterogeneidade foi testada pela estatística I^2 , com Intervalo de Confiança 95% (IC95%), que foi considerado estatisticamente significativo em valores $> 50\%$. A síntese metanalítica foi descrita pelo risco relativo (RR) com seu IC95%. Foi calculado o número necessário para tratar (NNT). A apresentação em gráficos foi realizada no formato de “*forest plot*”. O viés de publicação foi avaliado usando gráficos de funil para metanálise. Metanálises foram realizadas com o *software Review Manager 5® (Cochrane Collaboration)*.

4.2 Estudo econômico

Tipo de estudo: Análise de custo

Pressuposto assumido: A revisão sistemática com metanálise realizada, entre as alternativas estudadas, terapia combinada de MMCD sintéticos versus MMCD biológicos, encontrou que, em relação ao controle da atividade

da doença, estado de remissão medido pela ferramenta DAS28 ($<2,6$), não há diferença entre as tecnologias, RR 0,91 [IC95% 0,80 a 1,05]. Assim, avaliação econômica deste estudo assumiu que as tecnologias envolvidas com alternativas comparadas são similares e não há eficácia incremental. Desta forma, justifica-se o uso da realização da avaliação econômica pela simples comparação do custo. A comparação de custo pode ser descrita como uma forma simplista de avaliação econômica, sendo esta uma avaliação econômica parcial. Nesta circunstância, consideraremos que a opção com menor custo representa o maior valor para o dinheiro(8).

A perspectiva da análise utilizada foi do Sistema Único de Saúde do Brasil. Os custos foram obtidos a partir de uma perspectiva do pagador SUS e, portanto, somente os custos do setor de saúde foram considerados, também chamados de custos diretos. Custos relacionados a perda de produtividade, custos de locomoção ou tempo perdido por familiar auxiliar ou de algum outro setor não ligado ao tratamento não foram considerados.

4.2.1 Custos e Fonte de dados

Os custos de monitoramento da doença, como as visitas de acompanhamento ambulatorial de rotina, exames radiográficos e exames de sangue de rotina, foram considerados a partir do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde (MS), conhecido como PCDT. Ilustrado na Figura 7, o fluxo do atendimento ao paciente identifica os possíveis locais que recursos são dispensados no atendimento do paciente com AR. Foi adotado que gasto é a despesa com bens ou serviços, enquanto, custo

compreende o valor de todos os recursos gastos na produção de um bem ou serviço.

Figura 7. Fluxo do tratamento do paciente com AR. O paciente passa em consulta com médico especialista, que ao exame físico e hipótese diagnóstica solicita exames laboratoriais e de imagem, confirmando a doença e verificando as contraindicações ao tratamento o médico indica o tratamento e inicia-se o ciclo de acompanhamento. O acompanhamento é realizado para acompanhar a atividade da doença e os efeitos adversos.

Para ambas as estratégias de tratamento, MMCDs ou MMCDb o fluxo na abordagem de tratamento da AR no SUS é similar. Caso ocorram efeitos adversos graves, estes são gerenciados de forma específica. Além disso, exames complementares no monitoramento do paciente podem ser específicos. O tempo do monitoramento pode variar e depende da fase da doença. Assim, utilizaremos como foco da pesquisa um horizonte temporal de dois anos.

Outra possível fonte de consumo de recursos é a classificação da doença e utilizamos o curso natural da doença para identificar os gastos. A

Figura 8 ilustra como a AR pode ser classificada pelo tempo do diagnóstico (precoce/estabelecida), pelo nível de atividade da doença (baixo, moderado ou alta) e pelas respostas do tratamento (queda da atividade da doença).

Figura 8. As diversas classificações da AR. Diagnóstico precoce/estabelecida; Atividade da doença baixa, moderada e alta; resposta de melhora com remissão e piora da função e qualidade de vida ao longo do tempo.

Além disso, efeitos adversos ao uso dos medicamentos podem ocorrer. Desta forma há um complexo algoritmo de tratamento da AR dependendo de cada paciente, Figura 3. O fluxo e o algoritmo de tratamento foram utilizados para identificar os gastos das alternativas de tratamento. Desta forma, os gastos foram contabilizados para cada indivíduo e avaliados como gasto médio mensal para cada esquema terapêutico observado. Os valores dos

procedimentos para o SUS foram recuperados da tabela do Sistema de Informação Ambulatorial do SUS (SIA/SUS) e do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) com dados reais dos tratamentos fornecidos no ano 2016/2017. Como a APAC, que alimenta o SIA, os valores no SIA/SUS para o CEAF incluem apenas os gastos despendidos pelo MS com o ressarcimento aos estados, podendo ou não refletir o custo real de compra descentralizada do medicamento.

O custo do fluxo de tratamento do paciente atendido com AR foi identificado por unidade e calculado o montante para cada paciente para o período de dois anos. Apesar de identificar que há gastos em toda abordagem no tratamento da AR, para ambos os cenários estudados nesta pesquisa, a abordagem é similar e estes não serão utilizados, simplificando e tornando análise mais objetiva.

O custo do cenário base de cada tratamento medicamentoso foi baseado nas dosagens usuais recomendadas no PCDT(38), que foram conferidos pelos ensaios clínicos que utilizaram os medicamentos. Além disso, pode haver a variação no preço dependendo da sua apresentação. Para se calcular o custo dos tratamentos, foram levantados a apresentação, a posologia, a via de administração, o esquema de administração e a quantidade mensal. Por fim, como o esquema de tratamento é muito variado ao longo de um anos e entre os medicamentos envolvidos, foi calculado valor do custos anua de cada tratamento e posteriormente dividido por 12 (meses) para se obter o custo mensal em cada alternativa. Além disso, o grupo de anti-TNF's tem custos

muito diferentes e foram analisados de forma separada dentro da alternativa MMCDs e também com valores da média destes medicamentos.

Os custos para gerenciar efeitos adversos relacionados aos medicamentos foram considerados similares baseados nos resultados obtidos pela metanálise dos ensaios clínicos randomizados incluídos neste estudo. Não foram levantados custos específicos aos tratamentos dos efeitos adversos, pois os efeitos adversos graves, que requerem intervenção ou hospitalização foram similares entre as alternativas. Todos os custos estão expressos em Reais (R\$), ano referência - 2017.

5. RESULTADOS

5.1 Eficácia e efetividade

Foram identificadas 838 citações reduzidas para 610, após a exclusão de duplicatas. O processo de seleção do estudo é representado no diagrama PRISMA, Figura 9. O total de 589 citações foi excluído pela leitura dos títulos e dos resumos. Dos estudos remanescentes, 21 estudos foram incluídos para leitura de texto integral. Os 13 estudos excluídos pela leitura de texto completo estão apresentados com a racionalidade da exclusão, Figura 9.

Figura 9. PRISMA 2009 Checklist

5.1.1 Descrição dos estudos selecionados

Estudo APPEAL - Kim et al. (2012)

APPEAL é um ensaio clínico randomizado, com comparador ativo, paralelo e multicêntrico. Envolveu 300 indivíduos na região do Pacífico da Ásia. Os indivíduos foram randomizados para o grupo ETN + MTX (n = 197) ou para MMCDs, sulfassalazina, hidroxicloroquina ou leflunomida, à escolha do investigador + MTX (n = 103) em razão 2:1. O estudo coletou dados de resposta aos 4 meses e o estudo não foi cego, “open-label”.

O fluxograma, Figura 10, mostra o desenho do estudo e as perdas ao longo do estudo. 193 indivíduos no grupo ETN+MTX e 88 indivíduos no grupo MMCDs+MTX completaram o estudo. O mais frequente MMCDs utilizado foi o leflunomide (78,5%), seguido pela sulfassalazina (26%), e depois a hidroxicloroquina (12,5%).

Figura 10. Fluxo do ensaio clínico APPEAL. Modificado de Kim et al.

(126).

Os autores encontraram que para todos desfechos avaliados, o grupo ETN+MTX foi melhor. A remissão pelo DAS28<2,6 foi 16% no grupo ETN+MTX e 8% no grupo MMCDs+MTX, $p<0,05$. Os efeitos adversos estão na Tabela 1.

Tabela 1. Efeitos adverso encontrados no estudo APPEAL.

Numero (%) dos sujeitos que tiveram Efeitos Adversos (EAs) relacionados ao tratamento			
Eas	ETN+MTX, n=197	MMCDs_MTX, n=103	Total, n=300
Qualquer EA	134 (68%)	79 (77%)	213 (71%)
EA graves	6 (3%)	3 (3%)	9 (3%)
Morte	1 (0,5%)	0	1 (0,3%)
Infecção oportunista	3 (1,5%)	0	3 (1%)
<i>Herpes Zoster</i>	2 (1%)	0	2 (1%)
<i>Pneumonia</i>	1 (0,5%)	0	1 (0,3%)

Os autores concluíram que adicionar ETN ao MTX foi mais eficaz do que adicionar um MMCDs ao MTX na população do Pacífico da Ásia, em indivíduos com AR moderada a grave.

Estudo TEAR – Moreland et al. (2012)

TEAR foi um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, com dois anos de seguimento. Usando o esquema fatorial 2×2, os 755 participantes foram randomizados para um dos quatro braços de tratamento: 1.terapia com início imediato de ETA+MTX (iETA); 2.início imediato de terapia tríplice composta de MTX+SL+HQ, (iTT) ; 3.monoterapia com MTX inicial com um “*step-up*” de outros MMCDs (STT) ou 4.monoterapia com MTX inicial com um “*step-up*” de

ETA (SE). O desfecho primário foi a remissão pelo escore do DAS28-ESR, nas semanas 48 a 102.

Figura 11. Fluxo do ensaio clínico TEAR. Modificado de Moreland et al.(127).

Na análise do DAS28-ESR $\leq 3,2$, nos dois grupos que fizeram uso do MTX monoterapia, 28% dos indivíduos estavam com DAS28-ESR $\leq 3,2$, na semana 24. Assim, o desenho do estudo exigia que estes pacientes recebessem, ou adição de MMCDs (SL+HQ) ou ETA. Nos grupos iE e iTT, 71% e 73%, respectivamente já estavam com DAS28-ESR $\leq 3,2$, na semana 24. Como houve muito cross-over sobre os tratamentos, consideramos dados

somente dos grupos iE e iTT para a metanálise. Os dois grupos iE e iTT mostraram a redução maior no escore DAS28-ESR na semana 24 em comparação com os grupos STT e SE, $p < 0,0001$. Com o acréscimo do ETA e dos MMCDs ao MTX após a semana 24, os grupos STT e SE mostraram melhora nos escores médios de DAS28-ESR ao longo do seguimento do estudo. A análise do desfecho primário não mostrou diferença nos escores DAS28-ESR entre as semanas 48 e 102, nos quatro braços de tratamento ($p = 0,28$). 56% de todos os participantes alcançaram a remissão do DAS28-ESR, definida como DAS28-ESR $< 2,6$, em algum momento durante o acompanhamento. Não houve diferenças na proporção de alcançar a remissão do DAS28-ESR nos quatro grupos de tratamento, 56,6% no iE, 59,1% iTT, 52,9% Step-up ETA, 56,5% Step-up TT, $p=0,93$.

Efeitos adversos foram similares entre os grupos e estão na Tabela 2.

Tabela 2. Efeitos adverso encontrados no estudo TEAR.

Número (%) dos sujeitos que tiveram Efeitos Adversos (EAs)					
Eas	iE	iTT	SE	STT	Total, n=755
	n=244	n=132	n=124	n=255	
Qualquer EA	193 (79,1%)	101 (76,5%)	187 (73,3%)	92 (74,2%)	573 (75,9%)
EA graves	35 (14,3%)	18 (13,6%)	32 (12,55)	101 (13,4%)	186 (24,6%)
Morte	1 (0,5%)	1 (0,7%)	2 (1,6%)	0	4 (0,5%)
Infecção oportunista	9 (3,6%)	4 (3%)	7 (5,6%)	3 (1%)	23 (3%)
<i>Pneumonia</i>	4 (1,6%)	1 (0,7%)	4 (3,2%)	2 (0,7%)	11 (1,5%)
<i>Outros</i>	5 (2%)	3 (2%)	3 (2,4%)	1 (0,4%)	12 (1,6%)
Neoplasias	5 (2%)	1 (0,7%)	1 (0,8%)	0	7 (0,9%)

Os autores concluíram que as estratégias de tratamento inicial de MMCD triplo oral em comparação com ETN+MTX resultam em desfechos clínicos similares. A monoterapia com MTX inicial com o avanço para a terapia tríplice, pode ser custo-efetiva com apenas um pequeno atraso na obtenção dos mesmos resultados de 48 a 102 semanas que as terapias combinadas imediatas.

Estudo IMPROVED – Heimans et al. (2013)

IMPROVED é um estudo ensaio clínico randomizado, simples-cego, multicêntrico, comparando duas terapias combinadas em pacientes com Artrite inicial. O objetivo foi obter remissão clínica, definida como um DAS<1,6. O estudo foi registrado (ISRCTN11916566 e EudraCT2006-006186-16).

Os pacientes foram tratados por 4 meses com MTX 25 mg/semana e uma dose alta de prednisona, começando com 60 mg/dia e reduzindo para 7,5 mg/dia durante o período de 7 semanas. Para os pacientes em remissão precoce (DAS< 1,6 após 4 meses), a prednisona foi reduzida para 0 e, se ainda estiver em remissão após 8 meses, o MTX também foi reduzido para 0. Os 161 pacientes que não entraram em remissão e aceitaram serem randomizados foram para o processo de sorteio dos grupos. Um grupo recebeu MMCDs combinados, terapia tríplice (MTX + SL + HQ) e o outro grupo recebeu Adalimumabe + MTX, Figura 1.

No seguimento de 1 ano, a remissão foi mais frequentemente alcançada pelos pacientes no subgrupo de remissão precoce (68%).

Figura 12. Diagrama do fluxo dos pacientes do ensaio IMPROVED, Heimans et al.(128).

Menos pacientes randomizados para a terapia tríplice alcançaram a remissão em comparação aos pacientes randomizados para os que receberam Adalimumabe + MTX (25% e 40%, respectivamente), $p=0,01$.

O estudo não relatou os efeitos adversos que ocorreram na população estudada. Os autores concluíram que embora os desfechos relatados pelos pacientes estavam associados à remissão e que mais pacientes que receberam o Adalimumabe + MTX alcançaram a remissão em 1 ano, não foi encontrado diferença na melhora da capacidade funcional. No geral, a atividade da doença foi bem suprimida em ambos os braços, o que pode explicar a ausência de diferenças na melhora do escore HAQ e do escore de qualidade de vida (QVRS). Assim, a condição dos pacientes que atingem a remissão inicial é similar aos níveis da população geral. Este achado sustenta a ideia de que o tratamento dirigido por remissão precoce poderia resultar na completa supressão dos sintomas e melhora da função dos pacientes.

Estudo RACAT – O'Dell et al. (2013)

RACAT é um ensaio clínico randomizado de não inferioridade, duplo-cego, multicêntrico. Os 353 pacientes com AR foram randomizados entre dois grupos: Terapia Tríplice (SL, HQ e MTX) ou terapia com Etanercepte (ETA e MTX). No entanto, os pacientes em ambos os grupos que não tiveram resposta (Melhora no DAS $\geq$ 1,2), a terapia inicial foi trocada na semana 24 para a outra terapia (cross-over), Figura 13.

Figura 13. Diagrama do fluxo dos pacientes do ensaio RACAT, modificado de O'Dell et al.(129).

Dos 309 participantes que tinham dados disponíveis do DAS28 na semana 48, a terapia tripla não foi inferior à terapia com ETA+MTX, a

diferença estava abaixo da margem de não inferioridade de 0,60 ($p=0,002$, para não inferioridade). No entanto, esta é uma análise ITT e na semana 24 houve troca de tratamento. Porém, no subgrupo de participantes que aderiram ao tratamento, a terapia tripla também não foi inferior à terapia com ETA+MTX ($p<0,001$, para não inferioridade). Para a metanálise, foram considerados somente os dados com grupos puros até a semana 24, não utilizando a média e sim o número de pacientes que alcançaram a remissão, $Das28<2,6$.

Os efeitos adversos podem ser vistos na Tabela 3. Os autores concluíram que os resultados sugerem que a estratégia de administrar terapia tripla em primeiro lugar, com a mudança para ETA+MTX em pacientes que não têm resposta adequada à terapia tripla, permitirá que porcentagem substancial de pacientes seja tratada de maneira econômica sem afetar negativamente os resultados clínicos.

Tabela 3. Efeitos adverso encontrados no estudo RACAT.

Numero (%) dos sujeitos que tiveram Efeitos Adversos (EAs)			
Eas	Terapia tripla	ETA+MTX	Total, n=443
	n=222	n=219	
Qualquer EA	170 (76,6%)	165 (75,3%)	335 (75,6%)
EA graves	25 (11,3%)	26 (11,9%)	186 (24,6%)
Morte	0	1 (0,5%)	4 (0,5%)
Infecção oportunista	4 (1,8%)	9 (4,1%)	23 (3%)
Respiratorios/toracicos	3 (1,4%)	0	11 (1,5%)

Estudo NEO-RACo – Leirisalo-Repo et al. (2015)

Ensaio clínico randomizado, multicêntrico, foi realizado entre Março de 2003 e Abril de 2005 em 15 centros de reumatologia da Finlândia. O estudo

foi registrado, NCT00908089. O estudo se baseou no protocolo de terapia tríplice (MTX + SL + HQ + Prednisona), com este protocolo de base, 99 pacientes foram randomizados, ou para o grupo de Infliximabe (IFL) ou para o grupo que recebeu placebo de IFL. O estudo tinha como desfecho a remissão da doença que foi avaliada por diversos instrumentos. O estudo teve seguimento de 2 anos.

Figura 14 Diagrama do fluxo dos pacientes do ensaio NEO-RACo, modificado de Lairisalo et al. (2015)(130).

Aos 24 meses, 33 pacientes (66%) no grupo FIN-RACo + INFL e 26 (53%) no grupo FIN-RACo + Pla estavam em remissão de acordo com os critérios ACR modificados, $p=0,19$ e também de acordo com o DAS28 $<2,6$, 82% em ambos os grupos. O tempo para a primeira remissão foi menor no

grupo FIN-RACo + INFL, $p=0,049$. A partir do terceiro mês, o HAQ foi baixo para ambos os grupos. Os efeitos adversos podem ser vistos na Tabela 4.

Tabela 4. Efeitos adverso encontrados no estudo NEO-RACo.

Numero (%) dos sujeitos que tiveram Efeitos Adversos (EAs)			
Eas	FIN-RACo+ Infliximabe n=50	FIN-RACo+ Placebo n=49	Total, n=99
Qualquer EA	45 (90%)	47 (96%)	92 (93%)
EA graves	3 (6%)	4 (8%)	186 (24,6%)
Infecção oportunista	2 (4%)	2 (4%)	4 (4%)
Pneumonia	0	2 (4%)	11 (1,5%)

Os autores concluíram que o tratamento intenso no momento do diagnóstico com uma combinação de três MMCDs + prednisona, uso liberal de injeções de glicocorticoides intra-articulares e a busca para remissão, resulta em excelentes resultados clínicos na grande maioria dos pacientes. A adição de INFL durante os primeiros 6 meses induz a remissão mais rapidamente, aumenta a probabilidade de remissão sustentada durante os primeiros 2 anos e retardou mais a progressão radiológica. Mas devido aos efeitos similares, a adição de Infliximabe na estratégia de tratamento intensificado não se justifica.

Estudo TACIT – Scott et al. (2015)

TACIT é um ensaio clínico randomizado, não cego, de não inferioridade, realizado ao longo de 12 meses. O desfecho primário foi a pontuação no questionário HAQ aos 12 meses. A cada seis meses, avaliamos a qualidade

de vida, os danos erosivos articulares. Um examinador experiente que estava cego para o tratamento leu as radiografias digitalizadas usando os escores de Larsen modificado após o término do estudo.

Entre setembro de 2008 e dezembro de 2010, foram randomizados 205 indivíduos, 107 para o grupo de terapia combinada de MMCD sintéticos e 107 para o grupo Anti-TNF. 72% (142) completaram 12 meses de tratamento; 8% (16) foram perdidos no seguimento e 20% (42) descontinuaram a intervenção e 8% (16) interromperam o tratamento devido à toxicidade (10 na estratégia combinada de MMCDs e 6 na estratégia do Anti-TNF); 2% pararam por causa da progressão da doença; e 18% (37) pararam por outras razões, incluindo as decisões dos pacientes para interromper o tratamento (21 e 16, respectivamente). Figura 15.

Figura 15. Diagrama do fluxo dos pacientes do ensaio TACIT, modificado de Scott et al.(131).

Ambos os grupos apresentaram menor incapacidade, demonstrada pelas quedas do escore no questionário HAQ. As reduções médias foram -0,30 (IC95% -0,42 a -0,19) com a estratégia do Anti-TNF e -0,45 (IC95% -0,55 a -0,34) com a estratégia de terapia combinada de MMCDs. A diferença média foi -0,14 (IC95% -0,29 a 0,01) que ficou abaixo do limite pré-estabelecido de não inferioridade de 0,22. Ambos os grupos melhoraram a qualidade de vida e houve alguma progressão erosiva mostrada pelo aumento nos escores de Larsen. Em todos os desfechos, os intervalos de confiança de 95% das diferenças entre os grupos incluíram zero. 80 pacientes tiveram remissão (36 na estratégia de terapia combinada de MMCDs e 44 na estratégia de Anti-TNF) durante o estudo. Apenas 30 pacientes (11 e 19, respectivamente) tiveram remissão sustentada. O tempo até a primeira remissão não diferiu entre os grupos, log rank test $p=0,09$. No entanto, mais pacientes na estratégia Anti-TNF, alcançaram remissão precoce, aos 3 meses.

Efeitos adversos foram frequentes e podem ser verificados na Tabela 5.

Tabela 5. Efeitos adverso encontrados no estudo TACIT.

Numero (%) dos sujeitos que tiveram Efeitos Adversos (EAs)			
	Terapia combinada n=104	Anti-TNF n=101	Total
Qualquer EA (n de eventos)	635	465	1100
Infecção (n de eventos)	30	54	23 (3%)
EA graves	10 (9,6%)	18 (17,8%)	186 (24,6%)
Morte	0	1 (1%)	4 (0,5%)
Toxicidade	10 (9,6%)	6 (6%)	16

Os autores concluíram que os resultados do estudo questionam o *status quo* do uso de produtos biológicos em pacientes com artrite reumatoide ativa nos quais o metotrexato não atinge a resposta necessária. Nesses pacientes, as evidências clínicas e econômicas de estudo apoiam combinações MMCD sintéticas. O aumento da eficácia é importante e a otimização da eficácia dos custos é crucial.

5.2 Qualidade dos estudos

Cinco dos seis estudos declararam os conflitos de interesse, sendo quatro deles patrocinados pela empresa fabricante do biológico testado. RACAT trial não foi um estudo patrocinado pela indústria, mas a maioria dos autores do estudo declararam conflito de interesse e financiamento de diversas indústrias fabricantes de Agente Biológico. Dois estudos, TACIT trial e IMPROVED trial, não declararam o financiador da pesquisa e os autores declararam não ter conflito de interesse com ganhos direto ou indireto da indústria farmacêutica. A Figura 16 mostra os riscos de viés dos estudos incluídos.

		Randomização	Alocação cega	Cegamento dos participantes	Cegamento dos avaliadores	Dados de desfecho incompletos	Seleção dos resultados	Outros vieses (Competing)
(Moreland e cols., 2012)	TEAR trial	+	+	+	+	-	+	+
(Kim e cols., 2012)	APPEAL trial	?	?	-	-	-	?	-
(O'Dell e cols., 2013)	RACAT trial	+	+	+	?	+	+	-
(Heimans e cols., 2013)	IMPROVED trial	+	+	+	-	+	+	-
(Leirisalo-Repo e cols., 2012)	NEO-RACo trial	+	+	+	-	+	+	-
(Scott e cols., 2015)	TACIT trial	+	+	-	-	+	+	+

Figura 16. Risco de viés (RoB- Cochrane modificado) dos estudos incluídos na metanálise

Cinco dos seis estudos informaram adequadamente o processo de randomização e sua ocultação. Dois estudos considerados *open-label* foram classificados com maior risco de viés. Apesar de todos os estudos apresentaram análise por intenção de tratamento (*intention to treat* - ITT), 3 deles apresentaram maior perda de pacientes ao longo do estudo. Na meta-análise utilizamos o número de pacientes que tiveram a remissão confirmada dividido pelo número total de pacientes randomizados, sem descontar as perdas.

Somente 1 ensaio clínico (APPEAL trial) não apresentou o registro do ensaio. Em 5 estudos, foram encontrados dados do DAS28<2,6, embora nem sempre como desfecho primário. O IMPROVED trial foi o único a utilizar como medida de remissão com DAS28 <1,6, considerado na meta-análise como remissão abaixo do ponto de corte DAS28<2,6.

5.3 Metanálise

As características dos estudos incluídos estão na Tabela 6. Na média, 76,5% dos participantes eram mulheres, com média de idade 52 anos. A duração média da doença variou de menos de 1 ano para mais de 10 anos, as características prognósticas dos pacientes foram descritas como balanceadas entre os grupos. Seis ECR (Kim et al., 2012 – APPEAL trial (126); Moreland et al., 2012 – TEAR trial(127); Heimans et al., 2013 – IMPROVED trial(128); O'Dell et al., 2013 – RACAT trial(129); Leirisalo-Repo et al. 2013 – NEO-RACo(130) e Scott et al., 2015 – TACIT study(131)) preencheram os critérios de elegibilidade, envolvendo 1503 pacientes envolvidos, Tabela 6.

O total de 649 pacientes recebeu MMCDs combinados, 854 pacientes foram tratados com AB anti-TNF, a grande maioria com Etanercepte (619), seguido do Adalimumabe (70) e Infliximabe (50). Em parte deles, 101 pacientes, houve troca do anti-TNF ao longo do estudo

Tabela 6. Descrição das características dos estudos incluídos nas metanálise.

Ano	Autor	Id do estudo	País	Desenho	Seguimento	n randomizado
2012	Kim e cols.	APPEAL trial	Asian	ECR	4 mounths	300
2012	Moreland e cols.	TEAR trial	North American	ECR	up to 24 mounths	376
2013	Heimans e cols.	IMPROVED trial	Netherland	ECR	12 mounths	161
2013	O'Dell e cols.	RACAT trial	Canadian	ECR	6 mounths	353
2013	Leirisalo-Repo e cols.	NEO-RACo trial	Finland	ECR	up to 24 mounths	99
2015	Scott e cols.	TACIT trial	U.K.	ECR	12 mounths	214
				Total	<--->	1503

A Tabela 7 mostra as características dos pacientes participantes dos estudos incluídos na meta-análise.

Tabela 7. Descrição das características dos pacientes e tratamento dos estudos incluídos na metanálise.

Estudo	Tempo da doença	Idade	Sexo, fem.	Terapia combinada	Ag. Biológico
Kim et al.	média 6,5 anos	48,5	89%	mtx+(hq OR sz OR lf) (TD)	etanercepte
Moreland et al.	< 3 anos	48,5	70%	mtx + hq + sz (TT)	etanercept e
Heimans et al.	< 2 anos	49	78%	mtx + hq + sz (TT)	Adalimumabe
O'Dell et al.	média 5 anos	57	81%	mtx + hq + sz (TT)	etanercepte
Leirisalo-Repo et al.	< 1 ano	46,5	1	mtx + hq + sz (TT)	Infliximabe
Scott et al.	>1 ano, média 5,5 anos	57,5	74%	Multiplos	Anti-TNF

mtx=metotrexato;

hq= hidroxicloroquina;

sz= sulfassalazina;

múltiplos= Combinação e sequencia de MMCD.

O uso do MTX variou de 10 a 25mg/sem, HQ foi utilizado 400mg/dia, SL variou de 500 a 2000mg/dia e o único estudo que fez uso de Leflunomide utilizou 20mg/dia. Etanercepte foi o mais utilizado entre os estudos, com doses de 40 a 50mg/sem, o Adalimumabe foi utilizado com 40mg/2sem e o Infliximabe foi utilizado na dose de 3mg/kg.

Como pressuposto foi assumido que os resultados medidos próximos de seis meses fossem classificados como de curto prazo, e os avaliados entre 1 a 2 anos foram considerados como de médio prazo. Esses dois estratos de tempo de acompanhamento foram utilizados para sensibilizar os resultados da metanálise. Gráfico 1 e

Gráfico 2 mostram o *Forest Plot* dos dois estratos. Note que o evento considerado é a remissão da doença(DAS28<2,6).

Gráfico 1. Forest Plot: Riscos Relativos da comparação das medidas DAS28<2,6 entre os grupos MMCDb (Biologics) e MMCDs (Combination Therapy), avaliados até 6 meses de seguimento.

Gráfico 2. Forest Plot: Riscos Relativos da comparação das medidas DAS28<2,6 entre os grupos MMCDb (Biologics) e MMCDs (Combination Therapy), avaliados entre 12 e 24 meses de seguimento.

No curto prazo, o risco relativo (RR) foi de 0,70 (IC^{95%} 0,57 a 0,85), a favor do grupo que fez uso do anti-TNF, correspondendo a diferença de risco

absoluto de 0,032 (IC^{95%} 0,001 a 0,068) e NNT de 32. Para o maior prazo de seguimento o RR foi 0,91 (IC^{95%} 0,8 a 1,05), sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos, correspondendo a diferença de risco absoluto de 0,036 (IC^{95%} -0,017 a 0,090).

Os efeitos adversos sérios não foram frequentes, 8,4% dos pacientes entre ambos os grupos, apresentaram efeitos adversos sérios que necessitaram de intervenção, e não foi diferente entre os grupos, RR 0,90 (IC^{95%} 0,64 a 1,28), Gráfico 3.

Gráfico 3. Forest Plot: Riscos Relativos da comparação dos efeitos adversos sérios (EAS) entre os grupos MMCDb (Biologics) e MMCDs (Combination Therapy).

Quando contabilizados qualquer evento adverso, 68,5% dos pacientes apresentaram algum efeito adverso ao longo do estudo, mas também não houve diferença entre a terapia combinada de MMCDs e os anti-TNF, RR 1,04 (IC^{95%} 0,97 a 1,11) Gráfico 4.

Gráfico 4. Forest Plot: Riscos Relativos da comparação dos efeitos adversos (EA) entre os grupos MMCDb (Biologics) e MMCDs (Combination Therapy).

Para efeito de sensibilização dos resultados, também realizamos a metanálise utilizando o método de efeito randômico. No Gráfico 5 podemos observar que o efeito da terapia de AB anti-TNF não é mais significativo em relação ao grupo de terapia tríplice.

Gráfico 5. Forest Plot (Análise de efeito randômico): Riscos Relativos da comparação das medidas DAS28<2,6 entre os grupos MMCDb (Biologicos) e MMCDs (Terapia Combinada), avaliados até 6 meses de seguimento.

Na análise do seguimento de médio prazo os resultados não modificaram em relação a análise de efeito fixo, Gráfico 6.

Gráfico 6. Forest Plot (Análise de efeito randômico): Riscos Relativos da comparação das medidas DAS28<2,6 entre os grupos MMCDb (Biológicos) e MMCDs (Terapia combinada), avaliados entre 12 e 24 meses de seguimento.

5.2 Avaliação Econômica

Na Tabela 8, encontram-se as características de cada medicamento utilizado no tratamento da AR, segundo o PCDT, que estão no objetivo deste estudo. Apesar de todo o protocolo de tratamento do biológicos da AR segundo o PCDT, os resultados principais serão relatados em relação aos anti-TNF, pois os estudos incluídos na metanálise só incluem anti-TNF.

Tabela 8. Características dos medicamentos para o tratamento da AR, segundo o PCDT/MS.

Medicamento	Apresentação un	Posologia	Via	Esquema administração
Anti-inflamatórios não esteroidais (AINE)				
Ibuprofeno	600 mg	600 a 2.700 mg/dia	Oral	8/8 horas
Naproxeno	500mg	500 a 1.000 mg/dia	Oral	12/12 horas
Glicocorticoides				
Metilprednisolona (intra-articular)	40mg	40 a 80 mg /aplicação	Intra-articular	a cada 3 meses
Prednisona/Prednisolona	20mg	0,3 a 1,0 mg/kg/dia	Oral	8/8 horas
DAMARD sintético				
Metotrexato	2,5 mg	5 até 25 mg/semana	Oral	12/12 horas
Sulfassalazina	500 mg	500 a 3.000 mg/dia	Oral	8/8 horas
Leflunomida	20mg	20 mg/dia	Oral	a cada 2 dias
Hidroxicloroquina	400 mg	6 mg/kg/dia	Oral	1 x dia
DMARD Biológico				
Adalimumabe	40 mg	40 mg	Subcutânea	a cada 2 semanas
Infliximabe	100 mg	3 mg/kg/dose	Intravenosa	semana 0, 2, 6 e a cada 2 meses
Etanercepte	50 mg	50 mg	Subcutânea	1x semana
Abatacepte	250mg	750mg	Intravenosa	Semanas 0, 2 e 4, a cada 4 semanas
Golimumabe	50 mg	50 mg	Subcutânea	1x mês
Tocilizumabe	80mg	8 mg/kg	Intravenosa	1x mês
Certolizumabe Pegol	200mg	400mg	Subcutânea	Semanas 0, 2 e 4 com 400mg, em seguida 200mg a cada 2 semanas. Dose de manutenção: 400mg a cada 4 semanas.
Rituximabe	500 mg	Max. 2.000 mg/6 meses	Intravenosa	2 infusões de 1.000mg cada, com 2 semanas de intervalo entre elas. Não deve se administrar um segundo curso nas 16 semanas após a primeira infusão.

O tratamento da AR requer monitoramento de 1 a 3 meses. O monitoramento dos pacientes com AR que estão fazendo uso dos medicamentos são realizados com exames laboratoriais para monitorar a atividade da doença e efeitos adversos. Os exames estão na Tabela 9.

Tabela 9. Monitorização de efeitos adversos no tratamento da AR, segundo PCDT/MS

Medicamento	Exames
Anti-inflamatórios não esteroidais	
Ibuprofeno	Hemograma, creatinina, AST/ TGO e ALT/TGP: A cada 1 a 3 meses.
Naproxeno	
Glicocorticoides	
Metilprednisolona (intra-articular)	Hemograma, creatinina, glicemia: A cada 1 a 3 meses. Controle da pressão arterial
Prednisona/Prednisolona	
DAMARD sintético	
Metotrexato	Hemograma, creatinina, AST/ TGO e ALT/TGP: A cada 1 a 3 meses.
Leflunomida	
Sulfassalazina	
Hidroxicloroquina	Avaliação oftalmológica inicial e anual após 5 anos (ou anualmente se houver fatores de risco para maculopatia, tais como insuficiências renal ou hepática e doses eventualmente utilizadas acima da dose máxima, que não devem se utilizadas). Hemograma, AST/TGO e ALT/ TGP: A cada 1 a 3 meses.
DMARD Biológico	
Adalimumabe	Avaliação de tuberculose latente ou ativa antes do início do tratamento (anamnese, exame físico, radiografia de tórax e teste tuberculínico). Hemograma, AST/TGO e ALT/ TGP: A cada 1 a 3 meses.
Infliximabe	
Etanercepte	
Golimumabe	
Certolizumabe Pegol	
Abatacepte	Avaliação de tuberculose latente ou ativa antes do início do tratamento (anamnese, exame físico, radiografia de tórax e teste tuberculínico). Hemograma, AST/TGO e ALT/TGP: A cada 1 a 3 meses.
Tocilizumabe	
Rituximabe	

Foram pesquisados os valores dos preços unitários de cada medicamento. Os valores apresentados na Tabela 10 são valores da média de compras realizadas e registradas no Banco de Preço de Saúde (BPS) e compras publicadas no Diário Oficial da União (DOU). Para efeito de sensibilidade dos cálculos, estão descritos o menor e o maior valor médio encontrados nas fontes dos dados. Note que estes são valores da unidade de apresentação de cada droga, elas não representam o custo total do tratamento. Para se obter o custo do tratamento, é necessário multiplicar pelo seu esquema de administração do tratamento que é diferente para cada medicamento.

Tabela 10. Valores médios retirados do Banco de Preços em Saúde (BPS) e valores de compras publicadas no Diário Oficial da União (DOU), ano de referência 2017/2018.

Medicamento	Apresentação unid.	Preço unid.	
Anti-inflamatórios não esteroidais		Menor valor	Maior valor
Ibuprofeno	600 mg	R\$0,09	R\$0,11
Naproxeno	500mg	R\$0,32	R\$0,44
Glicocorticoides			
Metilprednisolona (intra-articular)	40mg	R\$11,51	R\$12,71
Prednisona/Prednisolona	20mg	R\$0,18	R\$0,20
DAMARD sintético			
Metotrexato	2,5 mg	R\$0,44	R\$0,52
Sulfassalazina	500 mg	R\$0,72	R\$0,77
Leflunomida	20mg	R\$5,10	R\$5,68
Hidroxicloroquina	400 mg	R\$1,29	R\$1,48
T Combinada (Mtx+SL+Hq)	NA	R\$2,45	R\$2,77
DMARD Biológico			
Adalimumabe	40 mg	R\$508,61	R\$2.499,61
Infliximabe	100 mg	R\$939,14	R\$2.042,02
Etanercepte	50 mg	R\$1.266,79	R\$1.370,87
Abatacepte	250mg	R\$372,37	R\$1.133,34
Certolizumabe Pegol	200mg	R\$453,00	R\$637,30
Golimumabe	50 mg	R\$2.404,32	R\$2.460,34
Tocilizumabe	80mg	R\$175,47	R\$407,78
Rituximabe	500mg	R\$3.069,99	R\$5.199,74

Além dos preços das drogas, na Tabela 11 estão apresentados os valores unitários de custos diretos relacionados ao tratamento da AR. Porém, os valores para o monitoramento foram levantados somente para verificar o impacto na contribuição para o custo total. Os custos de monitoramento apresentaram baixa representatividade no valor total do tratamento e são similares em ambas as alternativas de tratamento. Importante notar que as indicações nas tabelas de menor valor e maior valor não são os preços mínimos e máximos encontrados e sim valores médios das compras retirados

de dois bancos de dados, BPS e Ministério do Planejamento, publicadas no DOU.

Tabela 11. Valores médios, retirados do Banco de Preços em Saúde (BPS) e valores de compras publicadas no Diário Oficial da União (DOU), ano de referência 2016/2017.

Descrição	Preço unid.
Consulta médica em atenção especializada	R\$10,00
Hemograma completo	R\$4,11
Creatinina (Dosagem)	R\$1,85
Creatinina (Clearance)	R\$3,51
TGO - Dosagem de transaminase glutamco-oxalacetina	R\$2,01
TGP - Dosagem de transaminase glutamico-piruvica	R\$2,01
Radiografia de torax (PA e Perfil)	R\$9,50

Para calcular os resultados de custo de cada droga por mês, foram utilizados os dados da Tabela 8 e da Tabela 10. Cada droga tem um perfil de uso, com esquema de tratamento bem diferente. Os anti-inflamatórios não-esteroides e esteroides não são de uso contínuo, mas para extrapolar o custo do tratamento com cada medicamento, utilizamos a quantidade máxima de uso diário destes fármacos. Os MMCDs sintéticos podem sofrer oscilação de uso e troca entre eles ao longo do tratamento, assim sendo utilizamos a perspectiva de pior cenário dos gastos, e foram utilizadas as doses máximas utilizadas e indicadas em bula para o cálculo de custo mensal do tratamento. Os MMCD biológicos têm o protocolo de tratamento mais rígido para o uso inicial, portanto, foram mantidas as doses recomendadas. Como o esquema de tratamento ao longo de um ano varia entre os medicamentos, realizamos

o cálculo anual de uso e posteriormente calculamos o custo mensal dividindo o custo anual por 12 (meses).

Na Tabela 12, estão apresentados os custos anuais para o uso de cada medicamento. Estes custos foram calculados pelo preço unitário de cada medicamento, multiplicado pela sua posologia em quantidade máxima de uso, como o esquema de tratamento varia ao longo de 1 ano, foi calculado o esquema de tratamento ao longo de 1 ano.

Tabela 12. Valores calculados dos valores médios retirados do Banco de Preços em Saúde (BPS) e valores de compras publicadas no Diário Oficial da União (DOU), ano de referência 2016/2017.

Medicamento	Valor por ano (R\$)	
Anti-inflamatórios não esteroidais	Menor valor	Maior valor
Ibuprofeno	R\$97,20	R\$118,80
Naproxeno	R\$230,40	R\$316,80
Glicocorticoides		
Metilprednisolona (intra-articular)	R\$23,02	R\$25,42
Prednisona/Prednisolona	R\$129,60	R\$144,00
DAMARD sintético		
Metotrexato	R\$211,20	R\$249,60
Sulfassalazina	R\$1.555,20	R\$1.663,20
Leflunomida	R\$918,00	R\$1.022,40
Hidroxicloroquina	R\$464,40	R\$532,80
T Combinada (Mtx+SL+Hq)	R\$2.230,80	R\$2.445,60
DMARD Biológico		
Adalimumabe	R\$12.206,64	R\$59.990,64
Infliximabe	R\$15.026,24	R\$32.672,32
Etanercepte	R\$60.805,92	R\$65.801,76
Abatacepte	R\$13.405,32	R\$40.800,24
Certolizumabe Pegol	R\$10.872,00	R\$15.295,20
Golimumabe	R\$28.851,84	R\$29.524,08
Tocilizumabe	R\$14.739,48	R\$34.253,52
Rituximabe	R\$24.314,32	R\$41.181,94
Anti-TNF (ADA/IFL/ETA)	R\$29.346,27	R\$52.821,57

Como pode ser observado na Tabela 12 o custo do uso de anti-inflamatórios (AINE's) é muito baixo em relação aos MMCD. Os AINE's

custam menos que 13% dos MMCDs e 1% dos MMCD biológicos. Os corticoides são usados em menor dosagem devido aos seus efeitos adversos e, portanto, tem valores de custo bem baixos. No contexto da análise da comparação dos custos, consideramos que o uso de AINE's e o uso de glicocorticoides em ambas as alternativas são utilizados para controle do quadro clínico e são similares entre as estratégias.

Na Tabela 13 os valores gastos por um paciente com AR estão descritos para possíveis cenários seguindo as diretrizes do PCDT/MS. Nos cenários possíveis do PCDT, a primeira possibilidade é o paciente que atinge a remissão com o uso de MMCDs em monoterapia, no cenário 2 há falha do MMCDs monoterapia até os primeiros 3 meses, e remissão com a terapia combinada de MMCDs e, por fim, no terceiro cenário, há falha do MMCDs monoterapia nos primeiros 3 meses, seguido de falha da terapia combinada de MMCDs em 6 meses e inicia-se o uso dos MMCDb, os anti-TNF alpha. Nestes cenários o tratamento para um paciente com AR pode ter gastos que variaram de R\$ 1.574 à R\$67.339,17. No entanto, se o paciente é mantido em terapia combinada de MMCDs por pelo menos 12 meses, pode-se obter uma economia substancial que pode chegar à R\$ 27.115,47 por paciente.

Na tabela 13, estão mostrados diversos possíveis cenários do esquema de tratamento, dependendo da resposta ao tratamento e a troca das linhas de tratamento que são realizadas ao longo do tempo e o custo do tratamento por dois anos. Os valores do custo de tratamento por 2 anos foram obtidos calculando o custo de cada medicamento e colocando cada esquema de

tratamento nos cenários de troca de medicamento ao longo do tempo, seguindo a diretriz do PCDT/MS.

Tabela 13. Custo anual de tratamento em diversos cenários do tratamento da AR.

						Custo para 2 anos de	
	3 meses	9 meses	15 meses	21 meses	24 meses	Menor valor	Maior valor
Cenário-base (PCDT)							
1	Mono (MMCDs)	Mono (MMCDs)	Mono (MMCDs)	Mono (MMCDs)	Mono (MMCDs)	R\$1.574,40	R\$1.746,00
2	Mono (MMCDs)	TC (MMCDs)	TC (MMCDs)	TC (MMCDs)	TC (MMCDs)	R\$4.100,70	R\$4.476,60
3	Mono (MMCDs)	TC (MMCDs)	Anti-TNF	Anti-TNF	Anti-TNF	R\$37.995,03	R\$67.339,17
Cenário Industria*							
	Mono (MMCDs)	Anti-TNF	Anti-TNF	Anti-TNF	Anti-TNF	R\$51.552,72	R\$92.655,84
	Anti-TNF	Anti-TNF	Anti-TNF	Anti-TNF	Anti-TNF	R\$58.692,48	R\$105.642,96
Cenário alternativo							
1	Mono (MMCDs)	TC (MMCDs)	TC (MMCDs)	Anti-TNF	Anti-TNF	R\$24.437,30	R\$42.280,03
2	Mono (MMCDs)	TC (MMCDs)	TC (MMCDs)	TC (MMCDs)	Anti-TNF	R\$10.879,57	R\$17.092,04

* propostas de abordagem de tratamento, que tem sido proposta em alguns ensaios clínicos, para pacientes AR precoce.

Na Tabela 14 estão os valores gastos com o tratamento por mês, que foi determinado pela divisão do custo anual por 12 meses. Para cada mês que o paciente deixa de utilizar o tratamento com biológicos, dependendo do MMCD biológico que está sendo deixado de ser utilizado, a economia poderia chegar à R\$ 5.297,58 por mês por paciente. O valor mensal foi obtido pela divisão de 12 (meses) do custo anual.

Tabela 14. Valores mensais com cálculo do número de vezes que o tratamento do MMCD biológico é mais caro e o valor absoluto economizado por mês e por paciente.

T Combinada (Mtx+SL+Hq)	Ref. menor valor R\$185,90	Ref. Maior valor R\$203,80	Número de vezes mais caro		Economia/mês/pcte	
Anti-TNF (ADA/IFL/ETA)	R\$2.445,52	R\$4.401,80	13	22	-R\$2.259,62	-R\$4.215,90
Certolizumabe Pegol	R\$906,00	R\$1.274,60	5	6	-R\$720,10	-R\$1.088,70
Adalimumabe	R\$1.017,22	R\$4.999,22	5	25	-R\$831,32	-R\$4.813,32
Abatacepte	R\$1.117,11	R\$3.400,02	6	17	-R\$931,21	-R\$3.214,12
Infliximabe	R\$1.252,19	R\$2.722,69	7	13	-R\$1.066,29	-R\$2.536,79
Tocilizumabe	R\$1.228,29	R\$2.854,46	7	14	-R\$1.042,39	-R\$2.668,56
Rituximabe	R\$2.026,19	R\$3.431,83	11	17	-R\$1.840,29	-R\$3.245,93
Golimumabe	R\$2.404,32	R\$2.460,34	13	12	-R\$2.218,42	-R\$2.274,44
Etanercepte	R\$5.067,16	R\$5.483,48	27	27	-R\$4.881,26	-R\$5.297,58

O Gráfico 7 é baseado nos dados obtidos pelos ECR de comparação direta, que tem como amostra pacientes que já falharam a pelo menos um MMCDs monoterapia, que foram selecionados para a metanálise. 84% dos indivíduos submetidos a terapia combinada com MMCDs não tinham atingido a remissão da doença aos 6 meses e receberiam a indicação de uso de MMCD biológicos, mas se a conduta fosse mantida com o uso de MMCDs combinados por 12 meses ou mais este número de pacientes cairia para 60%. Nesta perspectiva, 24% a menos de pacientes necessitariam de fazer uso dos AB em especial os anti-TNF.

Gráfico 7. Proporção de pacientes que não alcançaram a remissão nos seguimentos 6 meses e >12meses, e receberiam a indicação de um agente biológico ou faria troca por outro agente biológico. Dados retirados da metanálise.

Obs: não há diferença estatística, no estrato >12 meses entre a terapia combinada (MMCDs) e os agentes biológicos (anti-TNF)

6. DISCUSSÃO

Diferentes estratégias têm sido adotadas para o tratamento da AR(41,132,133) e atingir o estado de remissão, $DAS28 \leq 2,6$ deveria ser o objetivo principal do tratamento. Nos últimos anos, alguns estudos tem comparado a terapia combinada de MMCDs versus a monoterapia em pacientes que sofrem de AR(134,135). No entanto, não há consenso entre as evidências(23). Outros estudos mostraram que a combinação tripla alcançou resultados clínicos semelhantes aos de um MMCD biológico(136). Nossos resultados mostram que o grupo que fez uso de anti-TNF, mais pacientes conseguiram alcançar a remissão do que os que utilizaram MMCDs nos primeiros 6 meses de tratamento. No entanto, entre o período de 1 a 2 anos a quantidade de pessoas que atingiram a remissão foi similar em ambas as alternativas.

O maior avanço na abordagem da AR, possibilitou a remissão de formas mais graves da doença, e vem sendo observado desde a introdução em 1986 do uso do metotrexato e mais recentemente com os agentes biológicos. A remissão resulta em menor progressão do dano articular, melhora dos sintomas, das limitações funcionais e qualidade de vida. Estudos como o IMPROVED trial(128) mostraram que a remissão precoce da AR aproxima a qualidade de vida destes pacientes com a observada na população em geral. É consensual entre os especialistas de que a remissão precoce deve ser o alvo do tratamento(31,137). Mas no estudo TACIT(131), foi avaliado se este atraso na remissão poderia ter consequências para os pacientes, e não foi

encontrado impacto na qualidade de vida, nas incapacidades ou na progressão da erosão articular, portanto, o atraso na melhora da atividade da doença não mostrou desvantagem a longo prazo.

Revisões sistemáticas de Mazoyes et al.(138) e Mary et al. (41), não corroboram com nossos achados. Os autores concluíram que os agentes biológicos foram superiores aos MMCDs combinados em forma de terapia tríplice, mas, devido às pequenas diferenças nos achados, que são estatisticamente significantes mas não clinicamente relevantes, afirmam que a terapia combinada de MMCDs deveria ser levada em consideração como alternativa, em países que o custo dos MMCDs afetam o orçamento de forma significativa e em casos que há contra-indicação. Por outro lado, Graudal et al.(139), realizaram uma metanálise indireta (Network Meta-Analysis) e observaram que o uso dos agentes biológicos não foi superior a terapia combinada de MMCDs, sugerindo que ensaios de comparação direta entre estas alternativas deveriam ser realizadas. Mary et al.(41), também mostraram resultados similares de não diferença entre as alternativas terapêuticas para função e para efeitos adversos. Posteriormente, Graudal et al.(140) fizeram revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos e mostraram que a combinação de MMCDs versus MMCD biológicos mostrou diferenças nos primeiros 6 meses, mas em 12 e 24 meses os resultados de ambos os tratamentos não diferiram, corroborando com nosso achados. No entanto, apesar do estudo ter sido publicado em 2014, os autores revisaram a literatura até 2009.

Os ensaios clínicos RACAT e o TACIT incluíram pacientes com mais tempo de doença, classificada como AR estabelecida, que pode ser fonte da heterogeneidade encontrada na metanálise.

O estudo BeSt(133) comparou 4 estratégias de tratamento, entre elas a terapia combinada de MMCD e o uso da terapia biológica IFX com o desenho de estudo pragmático com acompanhamento intensivo da atividade da doença, mostrou que a estratégia do uso da TC foi similar ao uso de AB. No entanto, o protocolo inicial permitiu que houvesse cruzamentos dos pacientes entre os protocolos de tratamento. Este estudo também observou que o uso da monoterapia com MTX fez com que 40% dos pacientes alcançassem remissão da doença. Não incluímos os dados deste estudo em nossa metanálise devido a quantidade de cross-over que houve ao longo do estudo, podendo gerar ruído nos resultados finais.

A coorte finlandesa, FIN-ERa(141), mostrou que em 12 meses, 75% dos pacientes alcançaram o estado de remissão da doença, diferentemente dos valores abaixo de 40% observados na coorte Alemã CAPEA(142) e da coorte Francesa ESPOIR(143). A diferença poderia se dar por conta do maior emprego da terapia combinada de 2 ou mais MMCD na coorte finlandesa. O estudo NEO-RACo (130) mostrou que a combinação de MMCD convencionais pode resultar em remissão da atividade de doença em 90% dos pacientes em um período de 1 ano. Além disso, os autores de cinco dos seis estudos incluídos nesta revisão sistemática(127–131) concluíram que o uso da terapia combinada de MMCDs deveriam ser levados em consideração como alternativa ao uso dos anti-TNF. Os resultados desta metanálise também

reforçam os achados de mundo real observado na coorte FIN-Era, que no prazo de tempo maior de seguimento, os resultados entre as duas alternativas terapêuticas se aproximam, apesar da diferença observada nos primeiros meses de acompanhamento.

O resultado deste estudo sugere fortemente que a terapia combinada bem gerenciada pode ser mais eficiente do que o uso da terapia anti-TNF, principalmente no uso precoce como abordagem terapêutica, dado o elevado custo dos AB.

No estudo TEAR(127), somente 67,9% dos pacientes completaram os 2 anos de seguimento e no estudo TACIT(144), 39% dos pacientes abandonaram os tratamentos. Estes achados indicam que a abordagem da AR ainda precisa avançar. Em nossos resultados verificamos que mais de 50% dos pacientes envolvidos nos estudos não alcançaram a remissão ($DAS28 \leq 2,6$) em ambas as alternativas de tratamento e terão que evoluir para uma nova linha de tratamento. Além disso, quantidade substancial de pacientes não terminaram o seguimento nos estudos mais longos. Devemos considerar que os ECR envolvem população restrita (artificial) gerando resultados de eficácia que superestimam os a efetividade.

Tugwel(90) apontou alguns fatores que levam uma tecnologia a ser custo-efetiva, a saber: primeiro, estudos de custo mostraram que os custos indiretos são a parte mais relevante dos custos e ela está diretamente ligada a disfunção que a doença causa, portanto, qualquer tecnologia que melhore, pare ou diminua a velocidade de progressão da destruição articular é potencial de ser custo-efetivo. Em segundo, os custos relacionados a eventos adversos,

normalmente são altos, e tecnologias com menor efeito adverso também são candidatos a serem custo-efetivos. Por fim, as drogas utilizadas de forma geral têm eficácia e/ou tolerabilidade por menos que 5 anos, então, tecnologias que consigam manter a remissão da doença por mais tempo também terão a apreciação do ponto de vista do balanço de custo e efeito. Como a perspectiva deste estudo foi a do SUS, não foi considerado os custos indiretos, embora relevantes, estas devem ser levantadas quando há vantagem na eficácia/efetividade que impacta na independência do paciente. Por outro lado, a perda de função dos pacientes com AR está correlacionada diretamente a atividade da doença que se correlaciona com as medidas de evolução radiográficas e os escores de função(145). Além disso, os efeitos adversos verificados nesta metanálise, apesar de frequente, não mostraram riscos aumentados em nenhuma direção entre as alternativas, que poderia afetar a análise econômica caso fossem diferentes. Manter o estado de remissão não foi foco deste estudo, mas independente da alternativa utilizada a próxima linha de tratamento seria a entrada ou a troca para um agente biológico(146).

Os estudos de análise econômica precisam adequadamente refletir as características da história natural de uma doença e o impacto de programas alternativos de intervenções(147). Apesar das análises econômicas em saúde, muitas vezes, refletirem valores de custo efetividade incremental parecidos(84), a comparação de diferentes estudos econômicos em saúde não é possível devido às suas diferentes abordagens de modelagem, horizonte temporal, comparadores, perspectivas, país de origem, fonte de

pesos de preferências e principalmente o pressuposto adotado em termos de eficácia. Chen et al.(66) revisaram a literatura de análise econômica, e encontraram modelos matemáticos com utilização de árvore de decisão, modelos de Markov, simulação em nível de paciente e horizonte temporal que variaram de 6 meses até toda a vida toda. A questão de porque e quando usar um modelo de decisão relaciona-se predominantemente com situações em que um tomador de decisões tem que julgar a aprovação ou não do reembolso, ou seja, a inclusão do medicamento no rol de cobertura de um sistema de assistência a saúde.

Desta forma, é necessário gerar modelos que contribuam para análises mais complexas e com períodos de prospecção mais longos. No entanto, na maioria dos casos não há dados robustos para projeções de longo prazo. Nosso estudo realizou uma projeção de 24 meses baseado em dados obtidos de comparação direta entre as alternativas.

É conhecido que todo modelo é uma simplificação da realidade, sendo impossível para um modelo obter fonte robusta de toda as consequências. Assim, escolhas precisam ser tomadas em relação ao cenário que será construído e seus limites(147). Em uma revisão publicada em 2011, Marra et al., encontraram diferentes modelos para análise econômica, de custo-efetividade, na AR (88). Um dos primeiros estudos identificados de custo-efetividade na AR foi Choi et al.(148) que utilizaram uma árvore de decisão para modelar o estudo, no entanto este estudo apresenta muitas limitações. O modelo de Markov é útil, principalmente quando estados de saúde podem acontecer mais do que uma vez(8). Isso fez com que modelos na análise

econômica da AR muitas vezes fizessem uso deste tipo de modelo matemático (81). No entanto, este tipo de modelo tem um grande problema, chamado de pressuposto de Markov, que significa assumir que o modelo não “guarda memória” do evento ocorrido anteriormente e que na saúde é sempre colocado em dúvida, pois muitas vezes o risco de um novo evento é sempre maior se o evento já ocorreu anteriormente. Mas esta restrição pode ser contornada de algumas maneiras, criando estados de transição específicos ou estados de túnel(149). Ponto decisivo da análise econômica é a fonte de evidência, principalmente em relação a escolha do desfecho. Por exemplo, Brennam et al.(150) realizaram o estudo seguindo as diretrizes do Reino Unido (ano de 2004) mas utilizaram dados de eficácia de um desfecho questionado como clinicamente relevante, o ACR 20. Monteiro et al. (7) na sua análise de custo de tratamento da AR no Brasil também utilizaram o ACR20 como dado de eficácia. Desta forma, afirmativas são construídas que o agente biológico é mais eficaz que o uso dos MMCDs e conclusões de custo-efetividade são construídas. No entanto, estudos considerados “pivot”(151–154) que são utilizados em diretrizes de tratamento da AR, sejam eles nacionais ou internacionais, são estudos que comparam o uso dos biológicos associados ou não ao metotrexato contra o uso do MTX monoterapia. Assim, diversas análises de custo-efetividade têm sido realizadas para justificar o uso de terapia biológica como alternativa ao tratamento da AR(102,103,148,155,156), mas baseado sobre evidências que o uso dos AB é superior, utilizando estudo que tem como comparador paciente que falharam ao uso de MTX monoterapia e continuam a receber a mesma terapêutica.

As comparações entre regimes antigos e novos competindo pelo mercado pode se tornar caótica, pois, faltam evidências diretas para as questões mais importantes(157). A maioria dos estudos randomizados avaliam a eficácia e a segurança de intervenções ativas contra controles placebo, nenhum tratamento ou tratamento inadequado (158), e há falta de evidências de ensaios clínicos de comparação direta que permitem verificar a eficácia e/ou segurança de um tratamento em relação a outro.

Nós realizamos a análise de até 6 meses e de 12 a 24 meses devido a limitação de dados dos ensaios clínicos, que tem por características serem de seguimento curto. Além disso, nem todos os estudos tinham dados para ambos os períodos analisados. Ioannidis et al.(157) identificaram mais de 200 ensaios clínicos envolvendo os biológicos para tratamento de doenças reumáticas e nós só conseguimos identificar menos do que 10 ensaios clínicos que fizessem comparações dos biológicos versus MMCDs de forma combinada. Ensaios de eficácia comparativa na AR são desafiadores, uma vez que a doença tem demonstrado progredir quando é inadequadamente controlada e exigir que pacientes envolvidos no estudo continuem esse regime por meses ou anos, independentemente da resposta, é eticamente questionável (159). No entanto, evidências de comparações diretas podem ser indispensáveis para capturar os benefícios e danos de intervenções alternativas mesmo em períodos mais longos quando a ação da intervenção pode ser mais lenta. Ensaios de comparação direta (head-to-head) têm a vantagem de comparar as terapias no mesmo estudo ao mesmo tempo, tornando os resultados mais fáceis de interpretar e compreender. Entretanto,

o conhecimento sobre a efetividade é necessário para a tomada de decisão na prática clínica, na saúde pública e na política de saúde. Estellat e Ravaud(160) revisaram a literatura com foco no grupo controle de estudos de eficácia dos biológicos para o tratamento da AR e demonstraram que a falta de estudos de comparação direta podem estar expondo pacientes com AR há um inadequado tratamento controle. Os autores confirmaram que estudos de comparação direta são exceção e que em 54 de 63 estudos que tinham como amostra pacientes que nunca tinham utilizado biológicos (naive), mais de 70% dos pacientes do grupo controle, receberam o mesmo tratamento anterior que não foi efetivo. Isto é, o grupo controle recebeu o mesmo tratamento que já era conhecido que não teria efeito e foram expostos a um tratamento “ativo” inadequado. Os autores enfatizam que os estudos analisados são questionáveis em relação ao interesse clínico pois evitam a comparação direta entre tratamentos eficazes e não ajudam os clínicos na escolha do melhor tratamento entre os disponíveis aos pacientes. Posteriormente, Pearson publicou um comentário(159), ponderando os problemas éticos colocados no estudo de Estellat e Ravaud, e reforçou a importância do problema da escolha de um grupo controle inadequado.

Todo este escopo pode refletir nas diretrizes de tratamento, como a diretriz brasileira que indica o uso de MMCD sintéticos para início do tratamento e no caso de falha em 9 meses, uma terapia baseada em agente biológico deve ser iniciada, mesmo que poucos estudos de comparação direta tenha sido realizado em períodos mais longos, e também a aprovação na incorporação de agentes biológicos em sistemas de cobertura universal tem

se apoiado em resultados de estudos com comparadores menos eficiente como a monoterapia de MTX.

A questão que surge:

Porque há poucos estudos de comparação direta?

Uma razão sugerida para o pequeno número de testes comparativos é que pode haver menos incentivo para a indústria patrocinar esse tipo de estudo, pois estudos de comparação direta necessitam de amostras maiores e exigem mais recursos financeiros. Outra razão passa pelas agências regulatórias que não exigem formalmente estudos diretos para provar a eficácia de um novo medicamento sobre um medicamento existente. Além disso, estes estudos podem não servir aos interesses comerciais da indústria, já que eles correm o risco de que seu medicamento se mostrar menos eficaz que o concorrente(161). No entanto, as agências reguladoras estão cada vez mais rigorosas solicitando estudos de comparação direta, principalmente em comissões que avaliam incorporação de tecnologias em saúde para o sistema de cobertura da sua população(162). Segundo Ioannidis et al., há a distorção entre as necessidades dos pacientes, dos clínicos, das agências reguladoras e dos fabricantes. Pacientes e os clínicos querem saber qual droga é melhor para cada indivíduo, enquanto as agencias reguladores como o FDA, EMA ou a ANVISA desejam garantir que os efeitos do tratamento sejam bem documentados, e a indústria farmacêutica quer fornecer o melhor retorno para seus investidores. Estas diferentes prioridades podem influenciar os desenhos dos estudos e de uma maneira ou de outra impeça que a melhor evidência possível esteja disponível.

Uma solução para este impasse são os estudos de comparação indireta(163). No entanto, as evidências de estudos de comparação indireta devem ser observadas com cautela(164). Entretanto, estudo de comparação indireta(165) na AR chegaram a resultados similares aos encontrados com os resultados deste estudo.

Os resultados apresentados sugerem que as diretrizes de conduta clínica e as análises econômicas do uso de agente biológico devem utilizar estudos de comparação direta com a terapia combinada de MMCDs com abordagem de uso paralelo, como também pode apoiar a diretriz de tratamento mais intensivo com uma combinação de MMCDs desde o momento do diagnóstico, incluindo o acompanhamento atento e adequado dos sintomas clínicos para alcançar mais rapidamente a remissão da doença. Questiona-se, a opção por agente biológico poderia ficar reservada ao pequeno percentual de casos não responsivos ao uso combinado de MMCD, de custo muito menor que dos biológicos, com impacto relevante em cenários assistenciais nos quais orçamento da saúde sofre maior restrição que nos países desenvolvidos, em função da maior necessidade de cobertura de necessidades básicas de saúde como o Brasil.

Ioannidis et al(157). em 2013 estimaram que as vendas dos agentes biológicos excedem US\$ 30 bilhões e o total das vendas deve ter ultrapassado US\$ 200 bilhões. Esses números fazem os agentes anti-TNF e outras terapias biológicas uma das classes de drogas mais rentáveis da história da medicina. Um estudo econômico realizado por Silva et al.(166) analisou o perfil de 11.573 pacientes em relação aos gastos com o tratamento da AR do SUS do

estado de Minas Gerais, Brasil, com dados de 2008 a 2013. Os autores concluíram que o Etanercepte foi o tratamento mais caro.

No Brasil, algumas características podem influenciar os gastos com o tratamento da AR. Costa et al.(167), avaliaram os gastos com o uso de MMCDs e do Infliximabe em um estudo retrospectivo de uma coorte de 26.228 pacientes e indicaram diferença nos valores despendidos que variaram dependendo do sexo, tempo de tratamento e macrorregião de residência do paciente. O tempo de tratamento também foi encontrado como fator importante dos gastos com o tratamento da AR(7). Dados similares foram encontrados em estudo realizado no EUA(85).

Neste estudo, os custos somente com os agentes biológicos variaram de R\$12.206,64 à R\$ 65.801,76/paciente/ano (ano de referência 2017). Entre os itens que compõe o custo do tratamento, está o monitoramento, que dependendo da doença pode ser significativo. No entanto, Monteiro et al.(7) encontraram que o custo do monitoramento no SUS, em 2006, foi de 1% quando o uso de um agente biológico fazia parte do protocolo de tratamento, muito similar ao que encontramos em nossos resultados.

Bagatini(168) realizou um estudo do tipo custo-doença utilizando o método de microcusteio para custos diretos e o método de capital humano para os custos indiretos. Foram estudados 103 pacientes com o custo médico total de R\$2.200.361,47 em 13 meses de período analisado. 91,4% foi referente a aquisição de medicamentos, e 86,9% foi de responsabilidade do grupo de medicamentos imunossuppressores, que inclui os agentes biológicos e a leflunomida. Costa et al. (dados de 2003 a 2006) encontraram valores

pagos, pelo SUS com medicamentos de alto custo, de R\$ 99.663.754,30, em que a maior parcela da despesa foi com o tratamento da AR, 92,17%. Estudos em períodos subsequentes mostram como o tratamento de AR vem tornando-se mais elevado para o SUS, em 2007, R\$ 147.232.846,74(169), em 2008 foram R\$ 238.047.931,00 e R\$ 351.872.288,00 foram gastos em 2009, sendo São Paulo responsável por aproximadamente 5% do gasto total do MS(170)

Venson et al.(14) identificaram o custo anual no Pará, em 2008, para o tratamento medicamentoso da AR: MTX= R\$ 183,08; INF= R\$ 25.652,84; ADA=R\$ 29.916,67; ETA=R\$ 37.055,54. Em 2012, o Ministério da Saúde identificou que o medicamento de maior gasto anual ainda era o ETA (R\$ 37.170,30), seguido do ADA (R\$ 36.721,66) e INF (R\$ 25.721,27).

Louzada-Junior et al.(26) revisaram 1.334 prontuários de hospitais de referência do estado de São Paulo, de indivíduos com AR, dos quais 71% estavam usando MTX e metade dos pacientes faziam uso como monoterapia. Entre os pacientes que faziam uso combinado, o mais frequente foi o antimalárico hidroxicloroquina e somente 4,7% estavam fazendo uso de MTX + 2 MMCDs. Dados da SES/SP de março de 2015 mostravam que haviam 632.701 pacientes atendido no CEAF no estado de São Paulo e que 4,26% (26.971) dos pacientes estavam fazendo uso de agentes biológicos e o adalimumabe era o mais solicitado, seguido por etanercepte, infliximabe, golimumabe, rituximabe, tocilizumabe, abatacepte e por último o certolizumabe pegol, com um impacto no orçamento de São Paulo de R\$45.586.770,24.

Costa et al. levantaram dados do período de 2003 a 2006, em âmbito nacional, e verificaram que foram gastos R\$52.324.140,03 com o Infiximabe, que representava 58,7% no primeiro a ano de seguimento e que chegou ao redor de 70% nos 3 anos posteriores de acompanhamento, do valor total para o tratamento medicamentoso da AR.

O principal item do custo do tratamento da AR é o custo dos agentes biológicos. Existe resultados semelhantes em diversos países (171,172). Os agentes biológicos devem ser elegíveis para 5 a 6% dos pacientes com AR, dadas as diretrizes do Reino Unido(173), do Canadá(174), e do Brasil(38). No Brasil, foram encontrados registros de coorte com uso de 8,2%(167) a 9,2%(175) em coortes retrospectivas de dados de pacientes no Brasil. Em 2011, os medicamentos para AR eram um dos principais alvos de judicialização em Minas Gerais, e que o conjunto formado pelos médicos e os escritórios de advocacia podem estar sendo usado, consciente ou inconscientemente, para atender os interesses da indústria farmacêutica(176).

Uma limitação de nosso estudo é não termos racionalizado os custos indiretos, que é conhecido como o fator de maior impacto na perspectiva do paciente devido a perda de produtividade(96). Neste ponto, algumas questões podem ser levantadas: Tratamentos mais agressivos e mais caros como os agentes biológicos deveriam ser reservados para faixa etária de alta produtividade? Seria ético este tipo de restrição para a liberação destes medicamentos de alto custo?

Costa et al.(167) não encontraram tendência à equidade, mas maior

abismo no acesso de medicamentos, com tendência a maior dispensação em municípios com IDH mais elevado, dados corroborados pela PNAD 1998–2003.

Dados da OMS projetam que em 2020 as doenças crônicas representarão a principal fonte de morbidade e incapacidade para a população mundial, gerando enormes impactos financeiros e sociais para a sociedade e para os governos(177). Sem dúvida, tratamentos de alto custo, como os agentes biológicos para a AR, são uma questão de abordagem complexa e isso ressalta a importância de se estabelecer critérios bem definidos para se alcançar a tão desejada equidade. Os serviços de saúde pública enfrentam o desafio da eficiência, uso do escasso recurso para o melhor benefício para a população, principalmente frente ao uso de novas tecnologias e seus custos que tem atingido patamares insustentáveis.

Desafio grande, pois o número de potenciais usuários é representativo. Dados extrapolado, 220 milhões de brasileiros, 70% são exclusivamente dependentes do SUS e a com a prevalência 1%, precisaremos de recursos só para o tratamento da AR, para mais de 1,5 Milhões de indivíduos. Assim, é fundamental programa de gerenciamento, em que gestores e os profissionais de saúde da ponta (clínicos) tenham conhecimento dos custos de suas intervenções para a tomada de decisões, principalmente na perspectiva do gasto do dinheiro público. Desta forma, o uso racional desses medicamentos, com a escolha adequada fornece a possibilidade para a cobertura de outras tecnologias para o tratamento de doenças que ainda não apresentam cobertura pelo SUS.

7. CONCLUSÃO

O uso dos MMCD sintéticos é uma opção tão efetiva quanto os agentes biológicos no médio prazo. Devido a resposta da redução da atividade clínica da doença ser mais lenta do que a observada com os agentes biológicos, o seguimento evolutivo mais atento e frequente poderia auxiliar na mudança mais rápida entre esquemas preconizados de diferentes combinações dos medicamentos de síntese química. Nossos achados reforçam a recomendação do uso dos MMCDs nas fases iniciais do tratamento da doença, até que se esgote a possibilidade de resposta, e antes de se optar por tratamentos de terceira ou quarta linha, de custo muito mais elevado. Esta recomendação pode resultar em economia mensal de aproximadamente R\$5.000,00 por paciente, tornando-se a melhor opção na estratégia de custo-minimização no tratamento da artrite reumatoide.

8. REFERÊNCIAS

1. Khurana R, Berney SM. Clinical aspects of rheumatoid arthritis. *Pathophysiology*. 2005;12(3):153–65.
2. Marques Neto, Joao Francisco; Gonçalves, Elenice Teixeira; Langen, Leila Fátima de Oliveira Barros; Cunha, Maria de Fátima Lobato; Radominski, Sebastiao; Oliveira, Sandra Maria de; Cury, Silvia Elisa; Medeiros, Fabiola; Sampaio GC. Estudo multicêntrico da prevalência da artrite reumatóide do adulto em amostras da população brasileira. *Rev bras Reum*. 1993;33(5):169–73.
3. Scott DL, Steer S. The course of established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2007 Oct 1 [cited 2018 Apr 21];21(5):943–67. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521694207000629>
4. Allaire S, Wolfe F, Niu J, LaValley MP, Zhang B, Reisine S. Current risk factors for work disability associated with rheumatoid arthritis: Recent data from a US national cohort. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2009 Mar 15 [cited 2018 Apr 27];61(3):321–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.24281>
5. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1988 Mar [cited 2014 Feb 24];31(3):315–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3358796>
6. Smolen JS, van der Heijde DM, Aletaha D, Xu S, Han J, Baker D, et al. Progression of radiographic joint damage in rheumatoid arthritis: independence of erosions and joint space narrowing. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2009 Oct [cited 2014 Feb 3];68(10):1535–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18957487>
7. Monteiro RDC, Zanini AC. Análise de custo do tratamento medicamentoso da artrite reumatóide. *Rev Bras Ciências Farm* [Internet]. 2008 [cited 2018 Apr 25];44(1):25–33. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/rbcf/v44n1/a04v44n1.pdf>
8. Drummond M, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. Oxford University Press; 2005. 379 p.
9. Fransen J, Stucki G, van Riel PLCM. Rheumatoid arthritis measures: Disease Activity Score (DAS), Disease Activity Score-28 (DAS28), Rapid Assessment of Disease Activity in Rheumatology (RADAR), and Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (RADAI). *Arthritis Rheum* [Internet]. 2003;49(S5):S214–24. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.11407>
10. Allaart CF, Breedveld FC, Dijkmans B a C. Treatment of recent-onset rheumatoid arthritis: lessons from the BeSt study. *J Rheumatol Suppl* [Internet]. 2007 Nov;80(August 2002):25–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17985420>

11. Möttönen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, Nissilä M, Kautiainen H, Korpela M, et al. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. *Lancet* [Internet]. 1999;353(9164):1568–73. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673698085134>
12. Dale J, Alcorn N, Capell H, Madhok R. Combination therapy for rheumatoid arthritis: methotrexate and sulfasalazine together or with other DMARDs. *Nat Clin Pract Rheumatol* [Internet]. 2007 Aug [cited 2015 Jul 29];3(8):450–8; quiz, following 478. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17664952>
13. Nam JL, Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Takase K, Leon-Garcia M, Emery P, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2014 Mar [cited 2018 Apr 23];73(3):516–28. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24399231>
14. Venson R, Wiens A, Correr CJ, Otuki MF. Avaliação econômica das anticitocinas adalimumabe , etanercepte e infliximabe no tratamento da artrite reumatoide no Estado do Paraná. *Physis Rev Saúde Coletiva*. 2011;21(2):359.
15. American College of Rheumatology. Rheumatoid Arthritis.
16. Ollier WE, Harrison B, Symmons D. What is the natural history of rheumatoid arthritis? *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2001 Mar [cited 2014 Feb 3];15(1):27–48. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11358413>
17. Vaz, Andrey Evangelista; Faria Júnior, Wilmar Agostinho; Lazarski, Cristina Ferreira e S; Carmo, Humberto Franco do; Rocha Sobrinho HM da. Perfil epidemiológico e clínico de pacientes portadores de artrite reumatóide em um hospital escola de medicina em Goiânia, Goiás, Brasil. *Med (Ribeirão Preto)*. 2013;46(2).
18. Andrey Evangelista Vaz, Wilmar Agostinho Faria Júnior, Cristina Ferreira e S. Lazarski, Humberto Franco do Carmo HM da RS. Perfil epidemiológico e clínico de pacientes portadores de artrite reumatóide em um hospital escola de medicina em Goiânia, Goiás, Brasil. *Med (Ribeirao Preto Online)*. 2013;46(2):141–53.
19. Sociedade Brasileira de Reumatologia. Artrite Reumatoide.
20. Lopez-Olivo, MA; Siddhanamatha, HR; Shea, B; Tugwell, P; Wells, GA; Suarez-Almazor M. METHOTREXATE FOR TREATING RHEUMATOID ARTHRITIS. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(1).
21. Sokka T. Long-term outcomes of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2009;21(3):284–90.
22. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010 Sep;62(9):2569–81.

23. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jun;69(6):964–75.
24. Gabriel SE. The epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* [Internet]. 2001 May [cited 2018 Jan 30];27(2):269–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11396092>
25. Mota LMH da, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Rezende-Fronza LS, Bertolo MB, et al. Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol* [Internet]. 2012 Apr [cited 2018 Apr 21];52(2):152–74. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042012000200002&lng=pt&nrm=iso&tlng=en
26. Louzada-Junior P, Souza BDB, Toledo RA, Ciconelli RM. Análise descritiva das características demográficas e clínicas de pacientes com artrite reumatóide no estado de São Paulo, Brasil. *Rev Bras Reumatol* [Internet]. 2007 Apr [cited 2018 Apr 22];47(2):84–90. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042007000200002&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
27. Alamanos Y, Voulgari P V, Drosos A a. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2006 Dec;36(3):182–8.
28. van Zeben D, Hazes JM, Zwinderman AH, Vandenbroucke JP, Breedveld FC. The severity of rheumatoid arthritis: a 6-year followup study of younger women with symptoms of recent onset. *J Rheumatol* [Internet]. 1994 Sep [cited 2018 Jan 30];21(9):1620–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7799338>
29. Ragan C. RHEUMATOID ARTHRITIS THE NATURAL HISTORY OF THE DISEASE AND ITS MANAGEMENT. 1951;27.
30. Vollenhoven RF, Severens JL. Observational studies: a valuable source for data on the true value of RA therapies. *Clin Rheumatol*. 2010;30(S1):19–24.
31. Emery P. Evidence supporting the benefit of early intervention in rheumatoid arthritis. In: *Journal of Rheumatology* [Internet]. 2002 [cited 2018 Feb 6]. p. 3–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12435162>
32. Jobanputra P. A clinician's critique of rheumatoid arthritis health economic models. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2011 Sep [cited 2016 Jul 12];50 Suppl 4:iv48-iv52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21859706>
33. Soliman MM, Ashcroft DM, Watson KD, Lunt M, Symmons DPM, Hyrich KL. Impact of concomitant use of DMARDs on the persistence with anti-TNF therapies in patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics

- Register. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(4):583–9.
34. Ministério da Saúde do Brasil. Fluxograma de Tratamento da Artrite Reumatóide [Internet]. [cited 2018 Apr 22]. Available from: <http://conitec.gov.br/images/pdf/Fluxo1.pdf>
 35. Biblioteca Virtual em Saúde / Descritores em Ciência da Saúde. Metotrexato [Internet]. [cited 2018 Apr 22]. Available from: http://pesquisa.bvsalud.org/portal/decs-locator/?lang=pt&tree_id=&term=leflunomide+&tree_id=D03.633.100.733.631.192.500&term=Metotrexat
 36. Cronstein BN, Eberle MA, Gruber HE, Levin RI. Methotrexate inhibits neutrophil function by stimulating adenosine release from connective tissue cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 1991 Mar 15 [cited 2018 Apr 22];88(6):2441–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2006182>
 37. Cronstein BN, Naime D, Ostad E. The antiinflammatory mechanism of methotrexate. Increased adenosine release at inflamed sites diminishes leukocyte accumulation in an in vivo model of inflammation. *J Clin Invest* [Internet]. 1993 Dec 1 [cited 2018 Apr 22];92(6):2675–82. Available from: <http://www.jci.org/articles/view/116884>
 38. Ministério da saúde - BRASIL. PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS ARTRITE REUMATOIDE [Internet]. 2017. Available from: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_AR_2017_republicacao.pdf
 39. Tugwell P, Bennett K, Gent M. Methotrexate in rheumatoid arthritis. Indications, contraindications, efficacy, and safety. *Ann Intern Med* [Internet]. 1987 Sep [cited 2018 Apr 23];107(3):358–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3304050>
 40. Ortendahl M, Holmes T, Schettler JD, Fries JF. The methotrexate therapeutic response in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* [Internet]. 2002 Oct [cited 2018 Apr 23];29(10):2084–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12375316>
 41. Mary J, De Bandt M, Lukas C, Morel J, Combe B. Triple Oral Therapy Versus Antitumor Necrosis Factor Plus Methotrexate (MTX) in Patients with Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response to MTX: A Systematic Literature Review. *J Rheumatol* [Internet]. 2017 Jun [cited 2018 Apr 23];44(6):773–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28412710>
 42. Biblioteca Virtual em Saúde / Descritores em Ciência da Saúde. Cloroquina [Internet]. [cited 2018 Apr 22]. Available from: http://pesquisa.bvsalud.org/portal/decs-locator/?lang=pt&tree_id=D03.633.100.733.631.192.500&term=Metotrexat&tree_id=D03.633.100.810.050.180&term=Cloroquina
 43. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Homik J, Wells G, Tugwell P. Antimalarials for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2000 Jan [cited 2015 Mar 2];(4):CD000959. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10796401>
 44. Gabriel SE, Coyle D, Moreland LW. A clinical and economic review of disease-modifying

- antirheumatic drugs. *Pharmacoeconomics* [Internet]. 2001 [cited 2018 Apr 22];19(7):715–28. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11548909>
45. Xu X, Williams JW, Gong H, Finnegan A, Chong AS. Two activities of the immunosuppressive metabolite of leflunomide, A77 1726. Inhibition of pyrimidine nucleotide synthesis and protein tyrosine phosphorylation. *Biochem Pharmacol* [Internet]. 1996 Aug 23 [cited 2018 Apr 22];52(4):527–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8759024>
 46. Elder RT, Xu X, Williams JW, Gong H, Finnegan A, Chong AS. The immunosuppressive metabolite of leflunomide, A77 1726, affects murine T cells through two biochemical mechanisms. *J Immunol* [Internet]. 1997 Jul 1 [cited 2018 Apr 22];159(1):22–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9200434>
 47. Kraan MC, Reece RJ, Barg EC, Smeets TJ, Farnell J, Rosenberg R, et al. Modulation of inflammation and metalloproteinase expression in synovial tissue by leflunomide and methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. Findings in a prospective, randomized, double-blind, parallel-design clinical trial in thirty-nine patients at two centers. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2000 Aug [cited 2018 Apr 22];43(8):1820–30. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/1529-0131%28200008%2943%3A8%3C1820%3A%3AAID-ANR18%3E3.0.CO%3B2-D>
 48. Kraan MC, De Koster BM, Elferink JGR, Post WJ, Breedveld FC, Tak PP. Inhibition of neutrophil migration soon after initiation of treatment with leflunomide or methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: Findings in a prospective, randomized, double-blind clinical trial in fifteen patients. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2000 Jul [cited 2018 Apr 22];43(7):1488–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10902750>
 49. Mladenovic V, Domljan Z, Rozman B, Jajic I, Mihajlovic D, Dordevic J, et al. Safety and effectiveness of leflunomide in the treatment of patients with active rheumatoid arthritis. Results of a randomized, placebo-controlled, phase II study. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1995 Nov [cited 2018 Apr 23];38(11):1595–603. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7488280>
 50. Osiri M, Shea B, Robinson V, Suarez-Almazor M, Strand V, Tugwell P, et al. Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol* [Internet]. 2003 Jun [cited 2018 Apr 23];30(6):1182–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12784387>
 51. Hewitson PJ, Debroe S, McBride A, Milne R. Leflunomide and rheumatoid arthritis: a systematic review of effectiveness, safety and cost implications. *J Clin Pharm Ther* [Internet]. 2000 Aug [cited 2018 Apr 23];25(4):295–302. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10971781>
 52. Biblioteca Virtual em Saúde / Descritores em Ciência da Saúde. Sulfassalazina [Internet]. [cited 2018 Apr 22]. Available from: <http://decs.bvs.br/cgi->

- bin/wxis1660.exe/decserver/
53. Rains CP, Noble S, Faulds D. Sulfasalazine. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Drugs* [Internet]. 1995 Jul [cited 2018 Apr 22];50(1):137–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7588084>
 54. Pullar T, Hunter JA, Capell HA. Which component of sulphasalazine is active in rheumatoid arthritis? *Br Med J (Clin Res Ed)* [Internet]. 1985 May 25 [cited 2018 Apr 22];290(6481):1535–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2860942>
 55. Bird HA. Sulphasalazine, sulphapyridine or 5-aminosalicylic acid--which is the active moiety in rheumatoid arthritis? *Br J Rheumatol* [Internet]. 1995 Nov [cited 2018 Apr 22];34 Suppl 2:16–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8535642>
 56. Weinblatt ME, Reda D, Henderson W, Giobbie-Hurder A, Williams D, Diani A, et al. Sulfasalazine treatment for rheumatoid arthritis: a metaanalysis of 15 randomized trials. *J Rheumatol* [Internet]. 1999 Oct [cited 2018 Apr 23];26(10):2123–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10529127>
 57. van der Heijde DM, van Riel PL, Nuvér-Zwart IH, Gribnau FW, van de Putte LB. Effects of hydroxychloroquine and sulphasalazine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis. *Lancet (London, England)* [Internet]. 1989 May 13 [cited 2018 Apr 23];1(8646):1036–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2565997>
 58. Nurmohamed MT, Dijkmans BAC. Efficacy, tolerability and cost effectiveness of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in rheumatoid arthritis. *Drugs* [Internet]. 2005 [cited 2018 Apr 23];65(5):661–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15748099>
 59. Machold KP, Smolen JS. Adalimumab – a new TNF- α antibody for treatment of inflammatory joint disease. *Expert Opin Biol Ther* [Internet]. 2003 Apr 3 [cited 2018 Apr 22];3(2):351–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12662147>
 60. Machado MA de Á, Maciel AA, de Lemos LLP, Costa JO, Kakehasi AM, Andrade EIG, et al. Adalimumab in rheumatoid arthritis treatment: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Rev Bras Reumatol* [Internet]. 2013;53(5):419–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24316899>
 61. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara C a, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2003 Jan [cited 2014 Feb 3];48(1):35–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12528101>
 62. Tarp S, Eric Furst D, Boers M, Luta G, Bliddal H, Tarp U, et al. Risk of serious adverse effects of biological and targeted drugs in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review meta-analysis. *Rheumatology* [Internet]. 2016 Dec 24 [cited 2018 Apr

- 23];56(3):kew442. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28013201>
63. Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell LJ, MacDonald JK, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2011 Feb 16 [cited 2018 Apr 23];(2):CD008794. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21328309>
 64. Markham A, Lamb HM. Infliximab: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs* [Internet]. 2000 Jun [cited 2018 Apr 22];59(6):1341–59. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10882166>
 65. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* [Internet]. 1999 Dec 4;354(9194):1932–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10622295>
 66. 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. *Heal Technol Assess* [Internet]. 2006/10/20. 2006;10(42):iii–iv, xi–xiii, 1–229. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17049139>
 67. Choy EHS, Panayi GS. Cytokine Pathways and Joint Inflammation in Rheumatoid Arthritis. Epstein FH, editor. *N Engl J Med* [Internet]. 2001 Mar 22 [cited 2018 Apr 22];344(12):907–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11259725>
 68. Jarvis B, Faulds D. Etanercept: a review of its use in rheumatoid arthritis. *Drugs* [Internet]. 1999 Jun [cited 2018 Apr 22];57(6):945–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10400407>
 69. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst a D, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* [Internet]. 1999 Jan 28;340(4):253–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9920948>
 70. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2004 Feb 28;363(9410):675–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15001324>
 71. Chen M, Peng D, Zhang Z, Zuo G, Zhao G. Efficacy of etanercept for treating the active rheumatoid arthritis: an updated meta-analysis. *Int J Rheum Dis* [Internet]. 2016 Nov [cited 2018 Apr 23];19(11):1132–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26354025>
 72. Sanderson T, Morris M, Calnan M, Richards P, Hewlett S. What outcomes from

- pharmacologic treatments are important to people with rheumatoid arthritis? Creating the basis of a patient core set. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2010 May 29 [cited 2018 Feb 3];62(5):640–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/acr.20034>
73. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, et al. American college of rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1995 Jun 1 [cited 2018 Apr 21];38(6):727–35. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.1780380602>
 74. van Gestel AM, Prevoo MLL, van't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LBA, van Riel PLCM. Development and validation of the european league against rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis: Comparison with the preliminary american college of rheumatology and the world health organization/international league against rheumatism criteria. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1996 Jan 1 [cited 2018 Apr 21];39(1):34–40. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.1780390105>
 75. Felson DT. Assessing the efficacy and safety of rheumatic disease treatments: Obstacles and proposed solutions. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2003 Jul 1 [cited 2018 Apr 21];48(7):1781–7. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.11087>
 76. van Gestel AM, Anderson JJ, van Riel PL, Boers M, Haagsma CJ, Rich B, et al. ACR and EULAR improvement criteria have comparable validity in rheumatoid arthritis trials. American College of Rheumatology European League of Associations for Rheumatology. *J Rheumatol* [Internet]. 1999 Mar [cited 2018 Apr 21];26(3):705–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10090187>
 77. Prevoo MLL, Van'T Hof MA, Kuper HH, Van Leeuwen MA, Van De Putte LBA, Van Riel PLCM. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1995 Jan 1 [cited 2018 Apr 21];38(1):44–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.1780380107>
 78. DAS-score website. DAS28 - Home of the Disease activity score and DAS28 [Internet]. [cited 2018 Apr 22]. Available from: <http://www.das-score.nl/das28/en/>
 79. Bruce B, Fries JF. The Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. [cited 2018 Apr 21];23(5 Suppl 39):S14-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16273780>
 80. Ministério da Saúde do Brasil; Organização Pan-americana da Saúde. Financiamento Público de Saúde - Eixo 1 [Internet]. Brasília; 2013 [cited 2018 Apr 22]. Available from: http://bvsmis.saude.gov.br/bvsmis/publicacoes/financiamento_publico_saude_eixo_1.pdf
 81. Scholz S, Mittendorf T. Modeling rheumatoid arthritis using different techniques - a review of model construction and results. *Health Econ Rev* [Internet]. 2014 Dec [cited 2016 Jul 12];4(1):18. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26208921>
 82. Emery P. Review of health economics modelling in rheumatoid arthritis.

- Pharmacoeconomics [Internet]. 2004/05/26. 2004;22(2 Suppl 1):55–69. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15157004>
83. The World Health Report Health Systems Financing. World Heal Organ [Internet]. [cited 2018 Jan 30]; Available from: http://www.who.int/whr/2010/10_summary_en.pdf?ua=1
 84. Kavanaugh A. Economic consequences of established rheumatoid arthritis and its treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2007 Oct [cited 2014 Feb 3];21(5):929–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17870036>
 85. Michaud K, Messer J, Choi HK, Wolfe F. Direct medical costs and their predictors in patients with rheumatoid arthritis: a three-year study of 7,527 patients. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2003 Oct [cited 2014 Feb 3];48(10):2750–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14558079>
 86. Rat A-C, Boissier M-C. Rheumatoid arthritis: direct and indirect costs. *Joint Bone Spine* [Internet]. 2004 Nov [cited 2014 Feb 3];71(6):518–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15589432>
 87. Tang B, Rahman M, Waters HC, Callegari P. Treatment persistence with adalimumab, etanercept, or infliximab in combination with methotrexate and the effects on health care costs in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Ther* [Internet]. 2008 Jul;30(7):1375–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18691998>
 88. Marra CA, Bansback N, Anis AH, Shojania K. Introduction to economic modeling for clinical rheumatologists: application to biologic agents in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2011 Mar 26 [cited 2018 Feb 3];30 Suppl 1(S1):S9-18. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10067-010-1635-8>
 89. Neumann PJ, Willke RJ, Garrison LP. A Health Economics Approach to US Value Assessment Frameworks—Introduction: An ISPOR Special Task Force Report [1]. *Value Heal* [Internet]. 2018 Feb [cited 2018 Apr 22];21(2):119–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29477388>
 90. Tugwell P. Pharmacoeconomics of drug therapy for rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2000 Jun;39 Suppl 1(1):43–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11001379>
 91. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Int J Technol Assess Health Care* [Internet]. 2013 Apr [cited 2014 Feb 28];29(2):117–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23587340>
 92. Egger M, Davey-Smith G, Altman D. *Systematic Reviews in Health Care*. 2 edition. BMJ Books;
 93. Turchetti G, Scalone L, Della Casa Alberighi O, Mosca M, Montella S, Cortesi PA, et al. The rationale of pharmacoeconomic analysis in rheumatologic indications. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. [cited 2018 Feb 3];30(4 Suppl 73):S64-71. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23072796>
94. Departamento de Ciência e Tecnologia. [Health Technology Assessment: institutionalization of actions in the Brazilian Ministry of Health]. *Rev Saude Publica* [Internet]. 2006 Aug [cited 2018 Feb 3];40(4):743–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17063254>
 95. Conselho Nacional de Secretários da Saúde (CONASS). Para entender a gestão do programa nacional de dispensação em caráter excepcional [Internet]. CONASS. CONASS; 2004 [cited 2018 Apr 25]. Available from: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/documenta3.pdf>
 96. Cooper NJ. Economic burden of rheumatoid arthritis: a systematic review. *Rheumatology* [Internet]. 2000;39(1):28–33. Available from: <https://academic.oup.com/rheumatology/article-lookup/doi/10.1093/rheumatology/39.1.28>
 97. Ciência D De, Ciência S De. Avaliação de Tecnologias em Saúde : institucionalização das ações no Ministério da Saúde Health Technology Assessment : institutionalization of actions in the Brazilian Ministry of Health. 2006;40(4):743–7.
 98. Turchetti G, Scalone L, Della Casa Alberighi O, Mosca M, Montella S, Cortesi P a, et al. The rationale of pharmacoeconomic analysis in rheumatologic indications. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 30(4 Suppl 73):S64-71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23072796>
 99. Scholz S, Mittendorf T. Modeling rheumatoid arthritis using different techniques - a review of model construction and results. *Health Econ Rev* [Internet]. 2014 Dec 16 [cited 2018 Jan 30];4(1):18. Available from: <http://www.healtheconomicsreview.com/content/4/1/18>
 100. Decision Modelling for Health Economic Evaluation [Internet]. Oxford University Press, USA; 1 edition; 2006 [cited 2014 Mar 4]. Available from: http://www.amazon.com/Decision-Modelling-Economic-Evaluation-Handbooks-ebook/dp/B000SEUG5C/ref=sr_1_1?s=books&ie=UTF8&qid=1393964276&sr=1-1&keywords=decision+making+briggs
 101. Sokka T, Kautiainen H, Hannonen P. Stable occurrence of knee and hip total joint replacement in Central Finland between 1986 and 2003: An indication of improved long-term outcomes of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(3):341–4.
 102. Bansback NJ, Brennan A, Ghatnekar O. Cost effectiveness of adalimumab in the treatment of patients with moderate to severe rheumatoid arthritis in Sweden. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2004/11/20. 2005;64(7):995–1002. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15550533>
 103. Brennan a, Bansback N, Reynolds a, Conway P. Modelling the cost-effectiveness of etanercept in adults with rheumatoid arthritis in the UK. *Rheumatology (Oxford)*

- [Internet]. 2004 Jan [cited 2014 Feb 3];43(1):62–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12890861>
104. Kobelt G, Lindgren P, Singh A, Klareskog L. Cost effectiveness of etanercept (Enbrel) in combination with methotrexate in the treatment of active rheumatoid arthritis based on the TEMPO trial. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2005 Aug 1 [cited 2018 Apr 16];64(8):1174–9. Available from: <http://ard.bmj.com/cgi/doi/10.1136/ard.2004.032789>
 105. Kobelt G, Jonsson L, Young A, Eberhardt K. The cost-effectiveness of infliximab (Remicade) in the treatment of rheumatoid arthritis in Sweden and the United Kingdom based on the ATTRACT study. *Rheumatol* [Internet]. 2003/02/22. 2003;42(2):326–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12595631>
 106. Barbieri M, Wong JB, Drummond M. The cost effectiveness of infliximab for severe treatment-resistant rheumatoid arthritis in the UK. *Pharmacoeconomics* [Internet]. 2005 Jan;23(6):607–18. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15960556>
 107. Chen Y, 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. 2006;10(42).
 108. 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. *Health Technol Assess (Rockv)* [Internet]. 2016 Apr [cited 2018 Feb 6];20(35):1–610. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27140438>
 109. Malottki K, Barton P, Tsourapas A, Uthman AO, Liu Z, Routh K, et al. Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a tumour necrosis factor inhibitor: a systematic review and economic evaluation. *Heal Technol Assess*. 2011/03/29. 2011;15(14):1–278.
 110. Chiou C-F, Choi J, Reyes CM. Cost-effectiveness analysis of biological treatments for rheumatoid arthritis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* [Internet]. 2004 Jun 9 [cited 2018 Apr 16];4(3):307–15. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/14737167.4.3.307>
 111. Brennan A, Bansback N, Nixon R, Madan J, Harrison M, Watson K, et al. Modelling the cost effectiveness of TNF- antagonists in the management of rheumatoid arthritis : results from the British Society for Rheumatology Biologics Registry. 2007;(June):1345–54.
 112. 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* [Internet]. 2003/12/16.

- 2004;63(1):4–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14672883>
113. Choi HK, Seeger JD, Kuntz KM. A cost-effectiveness analysis of treatment options for patients with methotrexate-resistant rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2000 Oct [cited 2018 Feb 8];43(10):2316–27. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/1529-0131%28200010%2943%3A10%3C2316%3A%3AAID-ANR20%3E3.0.CO%3B2-6>
 114. Wailoo AJ, Bansback N, Brennan A, Michaud K, Nixon RM, Wolfe F. Biologic drugs for rheumatoid arthritis in the Medicare program: a cost-effectiveness analysis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2008 Apr [cited 2014 Feb 3];58(4):939–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18383356>
 115. Furneri G, Mantovani LG, Belisari A, Mosca M, Cristiani M, Bellelli S, et al. Systematic literature review on economic implications and pharmacoeconomic issues of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 2012 [cited 2018 Feb 3];30(4 Suppl 73):S72-84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23072761>
 116. Devine EB, Alfonso-Cristancho R, Sullivan SD. Effectiveness of Biologic Therapies for Rheumatoid Arthritis: An Indirect Comparisons Approach. *Pharmacotherapy* [Internet]. 2011 Jan [cited 2018 Apr 23];31(1):39–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21182357>
 117. Turkstra E, Ng S-K, Scuffham PA. A mixed treatment comparison of the short-term efficacy of biologic disease modifying anti-rheumatic drugs in established rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2011 Oct 18 [cited 2018 Apr 23];27(10):1885–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21848493>
 118. Verhoeven a C, Bibo JC, Boers M, Engel GL, van der Linden S. Cost-effectiveness and cost-utility of combination therapy in early rheumatoid arthritis: randomized comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone. COBRA Trial Group. *Combinatietherapie Bij Reumat. Br J Rheumatol*. 1998;37:1102–9.
 119. Bansback N, Phibbs CS, Sun H, O'Dell JR, Brophy M, Keystone EC, et al. Triple Therapy Versus Biologic Therapy for Active Rheumatoid Arthritis. *Ann Intern Med* [Internet]. 2017;167(1):8. Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/M16-0713>
 120. Bansback NJ, Regier D a, Ara R, Brennan A, Shojania K, Esdaile JM, et al. An overview of economic evaluations for drugs used in rheumatoid arthritis : focus on tumour necrosis factor-alpha antagonists. *Drugs* [Internet]. 2005 Jan;65(4):473–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15733011>
 121. Jobanputra P. A clinician's critique of rheumatoid arthritis health economic models. *Rheumatology*. 2011;50(SUPPL. 4):48–52.
 122. Moher D, Booth A, Stewart L. How to reduce unnecessary duplication: Use

- PROSPERO. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2014;121(7):784–6.
123. Booth A, Clarke M, Dooley G, Ghera D, Moher D, Petticrew M, et al. The nuts and bolts of PROSPERO: an international prospective register of systematic reviews. *Syst Rev*. 2012;1(2):1–8.
 124. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman D. PRISMA 2009 Checklist [Internet]. Vol. 6, *PLoS Med*. 2009 [cited 2018 Apr 25]. Available from: [http://www.prisma-statement.org/documents/PRISMA 2009 checklist.pdf](http://www.prisma-statement.org/documents/PRISMA%2009%20checklist.pdf)
 125. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. *PLoS Med* [Internet]. 2009 Jul 21 [cited 2018 Oct 8];6(7):e1000100. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.1000100>
 126. Kim H-Y, Hsu P-N, Barba M, Sulaiman W, Robertson D, Vlahos B, et al. Randomized comparison of etanercept with usual therapy in an Asian population with active rheumatoid arthritis: the APPEAL trial. *Int J Rheum Dis* [Internet]. 2012 Apr [cited 2016 Jul 10];15(2):188–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22462423>
 127. Moreland LW, O'Dell JR, Paulus HE, Curtis JR, Bathon JM, St Clair EW, et al. A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: the treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2012 Sep [cited 2015 Jul 29];64(9):2824–35. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4036119&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 128. Heimans L, Wevers-de Boer KVC, Koudijs KKM, Visser K, Goekoop-Ruiterman YP, Harbers JB, et al. Health-related quality of life and functional ability in patients with early arthritis during remission steered treatment: results of the IMPROVED study. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2013 Jan [cited 2015 Jul 29];15(5):R173. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3978457&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 129. O'Dell JR, Mikuls TR, Taylor TH, Ahluwalia V, Brophy M, Warren SR, et al. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. *N Engl J Med* [Internet]. 2013 Jul 25 [cited 2016 Jul 10];369(4):307–18. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23755969>
 130. Leirisalo-Repo M, Kautiainen H, Laasonen L, Korpela M, Kauppi MJ, Kaipiainen-Seppänen O, et al. Infliximab for 6 months added on combination therapy in early rheumatoid arthritis: 2-Year results from an investigator-initiated, randomised, double-blind, placebo-controlled study (the NEO-RACo Study). *Ann Rheum Dis*. 2013;72(6):851–7.

131. Scott DL, Ibrahim F, Farewell V, O'Keeffe AG, Walker D, Kelly C, et al. Tumour necrosis factor inhibitors versus combination intensive therapy with conventional disease modifying anti-rheumatic drugs in established rheumatoid arthritis: TACIT non-inferiority randomised controlled trial. *BMJ* [Internet]. 2015 [cited 2016 Jul 10];350(mar13 19):h1046–h1046. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25769495>
132. Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G, Marshall D, Devoe DJA, Bombardier C. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis: A network meta-analysis [Internet]. Vol. 2016, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016 [cited 2018 Apr 23]. p. i1777. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27102806>
133. Goekoop-Ruiterman YPM, De Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, Van Zeben D, Kerstens PJSM, Hazes JMW, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2005;52(11):3381–90. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.21405>
134. de Jong PH, Hazes JM, Barendregt PJ, Huisman M, van Zeben D, van der Lubbe PA, et al. Induction therapy with a combination of DMARDs is better than methotrexate monotherapy: first results of the tREACH trial. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2013 Jan [cited 2015 Mar 2];72(1):72–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22679301>
135. O'Dell JR, Leff R, Paulsen G, Haire C, Mallek J, Eckhoff PJ, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and hydroxychloroquine, methotrexate and sulfasalazine, or a combination of the three medications: results of a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2002 May [cited 2016 Jul 11];46(5):1164–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12115219>
136. van Vollenhoven R, Ernestam S, Geborek P, Petersson I, Cöster L, Waltbrand E, et al. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial): 1-year results of a randomised trial. *Lancet* [Internet]. 2009 Aug 8 [cited 2018 Apr 7];374(9688):459–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19665644>
137. Bombardier C, Barbieri M, Parthan A, Zack DJ, Walker V, Macarios D, et al. The relationship between joint damage and functional disability in rheumatoid arthritis: A systematic review. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2012 Jun [cited 2018 Apr 17];71(6):836–44. Available from: <http://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2011-200343>
138. Mazouyès A, Clay M, Bernard A-C, Gaudin P, Baillet A. Efficacy of triple association methotrexate, sulfasalazine and hydroxychloroquine in early treatment of rheumatoid arthritis with insufficient response to methotrexate: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Jt Bone Spine* [Internet]. 2017 Oct [cited 2018 Apr 29];84(5):563–70.

- Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27989589>
139. Graudal N, Hubeck-Graudal T, Tarp S, Christensen R, Jürgens G. Effect of combination therapy on joint destruction in rheumatoid arthritis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* [Internet]. 2014 Jan [cited 2015 Jul 29];9(9):e106408. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4171366&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 140. Graudal N, Hubeck-Graudal T, Faurschou M, Baslund B, Jürgens G. Combination Therapy With and Without Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2015 Nov [cited 2018 Apr 23];67(11):1487–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25989246>
 141. Rannio T, Asikainen J, Hannonen P, Yli-Kerttula T, Ekman P, Piriä L, et al. Three out of four disease-modifying anti-rheumatic drug-naïve rheumatoid arthritis patients meet 28-joint Disease Activity Score remission at 12 months: results from the FIN-ERA cohort. *Scand J Rheumatol* [Internet]. 2017;46(6):425–31. Available from: <https://doi.org/10.1080/03009742.2016.1266029>
 142. Albrecht K, Callhoff J, Edelmann E, Schett G, Schneider M, Zink A. [Clinical remission in rheumatoid arthritis. Data from the early arthritis cohort study CAPEA]. *Z Rheumatol* [Internet]. 2016 Feb 17 [cited 2018 Apr 19];75(1):90–6. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00393-015-0019-5>
 143. Hmamouchi I, Combe B, Fautrel B, Rincheval N, Lukas C. Prevalence and concordance of early and sustained remission assessed by various validated indices in the early arthritis “ESPOIR” cohort. *Jt Bone Spine* [Internet]. 2014 Oct [cited 2018 Apr 19];81(5):409–15. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1297319X14000517>
 144. Scott DL, Ibrahim F, Farewell V, O’Keeffe AG, Walker D, Kelly C, et al. Tumour necrosis factor inhibitors versus combination intensive therapy with conventional disease modifying anti-rheumatic drugs in established rheumatoid arthritis: TACIT non-inferiority randomised controlled trial. *BMJ* [Internet]. 2015 Jan [cited 2015 Jun 23];350:h1046. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4358851&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 145. Smolen JS, Van Der Heijde DM, Aletaha D, Xu S, Han J, Baker D, et al. Progression of radiographic joint damage in rheumatoid arthritis: Independence of erosions and joint space narrowing. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2009 Oct 1 [cited 2018 Apr 27];68(10):1535–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11502606>
 146. Zhao SZ, Wentworth C, Burke TA, Makuch RW. Drug switching patterns among patients

- with rheumatoid arthritis and osteoarthritis using COX-2 specific inhibitors and non-specific NSAIDs. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* [Internet]. 2004 May [cited 2018 Feb 8];13(5):277–87. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15133778>
147. Andrew Briggs, Karl Claxton MS. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation* [Internet]. Oxford University Press; 1 edition; 2006 [cited 2014 May 15]. 256 p. Available from: http://www.amazon.com/Decision-Modelling-Economic-Evaluation-Handbooks/dp/0198526628/ref=sr_1_1?s=books&ie=UTF8&qid=1400187218&sr=1-1&keywords=briggs+modeling
 148. Choi HK, Seeger JD, Kuntz KM. A cost effectiveness analysis of treatment options for methotrexate-naïve rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2002;29(6):1156–65.
 149. Sonnenberg F, Beck J. *Medical Decision Making Markov Models in Medical Decision Making: A Practical Guide*. Med Decis Mak. 1993;13:322–38.
 150. Brennan A, Bansback N, Reynolds A, Conway P. Modelling the cost-effectiveness of etanercept in adults with rheumatoid arthritis in the UK. *Rheumatol* [Internet]. 2003/08/02. 2004;43(1):62–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12890861>
 151. Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, Strand V, Birbara CA, Compagnone D, et al. Adalimumab, a Fully Human Anti-Tumor Necrosis Factor- α Monoclonal Antibody, and Concomitant Standard Antirheumatic Therapy for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: Results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol* [Internet]. 2003 Dec [cited 2018 Apr 25];30(12):2563–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14719195>
 152. Keystone E, Van Der Heijde D, Mason D, Landewé R, Van Vollenhoven R, Combe B, et al. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: Findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum*. 2008;58(11):3319–29.
 153. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* (London, England) [Internet]. 1999 Dec 4 [cited 2018 Apr 23];354(9194):1932–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10622295>
 154. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, Van Vollenhoven R, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not

- had previo. *Arthritis Rheum*. 2006;54(1):26–37.
155. Wong JB, Singh G, Kavanaugh A. Estimating the cost-effectiveness of 54 weeks of infliximab for rheumatoid arthritis. *Am J Med [Internet]*. 2002/10/29. 2002;113(5):400–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12401535>
 156. Jobanputra P, Barton P, Bryan S, Burls A. The effectiveness of infliximab and etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Heal Technol Assess [Internet]*. 2002/10/22. 2002;6(21):1–110. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12387732>
 157. Ioannidis JPA, Karassa FB, Druyts E, Thorlund K, Mills EJ. Biologic agents in rheumatology: unmet issues after 200 trials and \$200 billion sales. *Nat Rev Rheumatol [Internet]*. 2013 Nov 3 [cited 2018 May 1];9(11):665–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23999553>
 158. Ioannidis JP. Indirect comparisons: the mesh and mess of clinical trials. *Lancet [Internet]*. 2006 Oct 28 [cited 2018 Apr 20];368(9546):1470–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17071265>
 159. Pearson SD. Placebo-Controlled Trials, Ethics, and the Goals of Comparative Effectiveness Research. *Arch Intern Med [Internet]*. 2012 Feb 13 [cited 2018 Apr 21];172(3):244. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22332156>
 160. Estellat C, Ravaud P. Lack of Head-to-head Trials and Fair Control Arms. *Arch Intern Med [Internet]*. 2012 Feb 13 [cited 2018 Apr 21];172(3):237. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22332155>
 161. Fleischmann R, Landewé R, J. S. S. Review of head-to-head study designs in rheumatoid arthritis [Internet]. Vol. 46, *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2016 [cited 2018 Apr 20]. p. 279–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27692967>
 162. Ministério da Saúde do Brasil. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde do SUS (CONITEC) [Internet]. [cited 2018 Apr 20]. Available from: <http://conitec.gov.br>
 163. Kim H, Gurrin L, Ademi Z, Liew D. Overview of methods for comparing the efficacies of drugs in the absence of head-to-head clinical trial data. *Br J Clin Pharmacol [Internet]*. 2014 Jan [cited 2018 Apr 20];77(1):116–21. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/bcp.12150>
 164. Ioannidis JP. Indirect comparisons: the mesh and mess of clinical trials. *Lancet [Internet]*. 2006 Oct 28 [cited 2018 Apr 20];368(9546):1470–2. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673606696153?via%3Dihub>
 165. Scott DL, Ibrahim F, Farewell V, O’Keeffe AG, Ma M, Walker D, et al. Randomised controlled trial of tumour necrosis factor inhibitors against combination intensive therapy with conventional disease-modifying antirheumatic drugs in established rheumatoid arthritis: the TACIT trial and associated systematic reviews. *Health Technol Assess*

- [Internet]. 2014 Oct [cited 2016 Jul 11];18(66):i–xxiv, 1-164. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25351370>
166. Silva GD da, Andrade EIG, Cherchiglia M, Junior AAG, Almeida AM, Acúrcio F de A. Perfil de gastos com o tratamento da Artrite Reumatóide para pacientes do Sistema Único de Saúde em Minas Gerais – 2008 a 2013. *Cien Saude Colet* [periódico na internet]. 2017;
 167. Juliana de Oliveira Costa, Alessandra Maciel Almeida, Augusto Afonso Guerra Junior, Mariangela Leal Cherchiglia, Eli Iola Gurgel Andrade, Francisco de Assis Acurcio. Tratamento da artrite reumatoide no Sistema Único de Saúde, Brasil: gastos com infliximabe em comparação com medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos, 2003 a 2006. *Cad Saúde Pública* [Internet]. 2014 [cited 2018 Apr 25];30(2):283–95. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/csp/v30n2/0102-311X-csp-30-2-0283.pdf>
 168. Fabíola Bagatini. ESTIMATIVA DOS CUSTOS RELACIONADOS À ARTRITE REUMATÓIDE EM PACIENTES ATENDIDOS POR MEIO DO COMPONENTE ESPECIALIZADO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA/MS NA FARMÁCIA ESCOLA UFSC/PMF, 2008-2010. [Internet]. Universidade Federal de Santa Catarina,; 2010. Available from: <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/94146/285329.pdf?sequence=1>
 169. Carias CM, Vieira FS, Giordano C V, Zucchi P. Exceptional circumstance drug dispensing: history and expenditures of the Brazilian Ministry of Health. *Rev Saude Publica* [Internet]. 2011 Apr [cited 2018 Apr 28];45(2):233–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21412568>
 170. Schneiders RE. Caracterização dos gastos do Ministério da Saúde com medicamentos para artrite reumatoide, no âmbito do componente especializado da assistência farmacêutica, no período de 2008 a 2009 [Internet]. 2012 [cited 2018 Apr 28]. Available from: <http://repositorio.unb.br/handle/10482/10883>
 171. Verstappen SMM, Verkleij H, Bijlsma JWW, Buskens E, Kruize AA, Heurkens AHM, et al. Determinants of direct costs in Dutch rheumatoid arthritis patients [Internet]. Vol. 63, *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2004 [cited 2018 Apr 28]. p. 817–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15194577>
 172. Varela a M, Rodríguez JB, Freire MC. Aproximación al coste del tratamiento farmacológico en la artritis reumatoide en España. *An Med Interna* [Internet]. 2003 [cited 2018 Apr 28];20(3):114–21. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0212-71992003000300002
 173. National Institute for Health and Care Excellence - NICE. Rheumatoid arthritis in adults: management | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. NICE; [cited 2018 Apr 29]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg79>

174. Bykerk VP, Akhavan P, Hazlewood GS, Schieir O, Dooley A, Haraoui B, et al. Canadian Rheumatology Association recommendations for pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *J Rheumatol* [Internet]. 2012 Aug [cited 2015 Mar 2];39(8):1559–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21921096>
175. Tifton DC. BiobadaBrasil: registro da sociedade e dos reumatologistas brasileiros. *Rev Bras Reumatol* [Internet]. 2011 Apr [cited 2018 Apr 28];51(2):111–2. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042011000200001&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
176. Campos Neto OH, Acurcio F de A, Machado MA de Á, Ferré F, Barbosa FLV, Cherchiglia ML, et al. Médicos, advogados e indústria farmacêutica na judicialização da saúde em Minas Gerais, Brasil. *Rev Saude Publica* [Internet]. 2012 Oct [cited 2018 Apr 28];46(5):784–90. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102012000500004&lng=pt&tlng=pt
177. World Health Organization. WHO | Noncommunicable diseases [Internet]. WHO. World Health Organization; 2017 [cited 2018 Apr 29]. Available from: http://www.who.int/topics/noncommunicable_diseases/en/