UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos
Área de Produção e Controle Farmacêuticos

**Análise de Custo do Tratamento Medicamentoso
da Artrite Reumatóide**

Roberta Dyonísio Canaveira Monteiro

**Dissertação para obtenção do grau de:
MESTRE**

**Orientador:
Prof. Dr. Antonio Carlos Zanini**

**São Paulo
2006**

DEDALUS - Acervo - CQ

30100012432

Ficha Catalográfica

Elaborada pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP

Monteiro, Roberta Dyonísio Canaveira
M775a Análise de custo do tratamento medicamentoso da artrite
reumatóide / Roberta Dyonísio Canaveira Monteiro. -- São
Paulo, 2006.
151p.

Dissertação (mestrado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas
da Universidade de São Paulo. Departamento de Farmácia.
Orientador: Zanini, Antonio Carlos

I. Farmacologia médica I. T. II. Zanini, Antonio Carlos,
orientador.

615.1 CDD

Roberta Dyonísio Canaveira Monteiro

Análise de Custo do Tratamento Medicamentoso da Artrite Reumatóide

Comissão Julgadora
da
Dissertação para obtenção do grau de Mestre

Prof. Dr. Antônio Carlos Zanini

Orientador/presidente

Profa. Dra. Marcia Lúcia de Mello Marim
1º examinador

Profa. Dra. Leda Maria Magalhães Loureiro
2º examinador

São Paulo, 02 de março de 2007.

Dedicatória

Dedico este trabalho a duas pessoas muito especiais que, para mim, são modelo de força, fé e dedicação na vida, minha mãe e meu marido.

Agradecimentos

a meu marido, pelo apoio, dedicação e amor em todos os momentos felizes ou difíceis da vida;

a minhas filhas Mariana e Gabriela, pela paciência, compreensão e carinho durante esta longa caminhada;

a meu pai e minha mãe, pelo exemplo de vida, que têm muita responsabilidade pela finalização deste sonho;

às minhas avós por estarem sempre prontas a ajudar quando necessário;

a minha tia Estela, pela grande ajuda e presença nos momentos importantes;

a todos os meus amigos que estão sempre a meu lado dando grande apoio, força e companheirismo, como você Malu;

ao professor e orientador Dr. Antonio Carlos Zanini, pela oportunidade de aprendizado e crescimento pessoal;

à Profa. Dra. Ieda Laurindo, pela inestimável ajuda e orientação no campo da clínica de reumatologia;

a todos os funcionários da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP por estarem sempre prontos a ajudar com muita boa vontade;

enfim, a todas as pessoas que participaram de forma direta ou indireta desta jornada e colaboraram para a concretização deste trabalho.

Resumo

Foram estimados custos diretos de diferentes opções de tratamento para artrite reumatóide com base em dados de eficácia obtidos por revisão de literatura. O modelo analítico de tomada de decisão para o tratamento e desfechos durante um período de 48 meses baseado no modelo de Markov foi fundamentado em protocolos clínicos recomendados pela Sociedade Brasileira de Reumatologia, com esquemas alternativos para cinco ciclos de tratamento durante o período de quatro anos. O paciente pode permanecer em algumas das etapas ou migrar entre elas, de acordo com a resposta à terapia. Foram analisados custos diretos (medicamentos, materiais médico-hospitalares e exames laboratoriais). As doses dos medicamentos e o monitoramento foram baseados no Consenso Brasileiro para o Diagnóstico e Tratamento da Artrite Reumatóide, considerando-se o peso médio do paciente de 70 kg. Na comparação entre o custo das cinco etapas de tratamento os resultados mostram que a etapa que usa o medicamento infliximabe tem um custo superior às outras, este causado pelo preço de aquisição do medicamento. O custo do monitoramento tem impacto nas etapas que utilizam os medicamentos com preço de aquisição menor. O ciclo com a menor razão custo/efetividade foi o 1 (respondedor ao MTX). Aquele que usa o biológico desde o início do tratamento é responsável pela maior razão de custo/efetividade. A variação do custo entre os outros ciclos não foi muito grande, mas todas devem ser consideradas quando da escolha do prescritor. Estes resultados se mostraram robustos com a análise de sensibilidade.

Abstract

The costs of the different rheumatoid arthritis therapy options were estimated and they were compared by cost/efficacy reason, through the development of an analytical model for a 48-month period. For the calculation of these costs, it was developed an analytical decision model based on the Markov Analysis, where five different therapy stages were elaborated based on clinical protocols recommended by the Brazilian Society of Rheumatology, and then five therapy cycles, where patients may continue in some of those stages or shift between them according to the therapy response, for a time horizon of 4 years. Only direct costs with drugs, medical-hospital materials for drug administration and laboratory examinations required for the patient monitoring because of the use of some drugs, were comprised in the analyzed data. The doses of drugs and the monitoring were based on the Brazilian Consensus for the Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis, considering the average patient weight of 70 kg. When comparing the cost of the five treatment stages, the results show that the stage in which the infliximabe drug is used has a cost higher than that of the other stages and that the impact is caused by the drug acquisition price. The monitoring cost impacts the stages that employ drugs with smaller acquisition price. The cost-effectiveness cycle was the number 1 (good response with MTX). When we use de biologic in the beginning, it is responsible for the higher cost-effectiveness reason. The cost variation between cycles 2, 3 and 4 was smaller, but they have to be considered for the decision maker. The sensitivity analysis confirm this results.

Sumário

	Pág.
Dedicatória	III
Agradecimentos.....	IV
Resumo	V
Abstract	VI
Lista de Tabelas.....	IX
Lista de Figuras	X
Glossário de Siglas	XII
1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DE LITERATURA	8
2.1 Artrite Reumatóide: Histórico e Conceitos.....	9
2.1.1 Evolução da doença sem tratamento.....	12
2.1.2 Avaliação do estado do paciente.....	14
2.2 Prevalência.....	17
2.3 Tratamentos	18
2.3.1 Objetivos do Tratamento	18
2.3.2 Alternativas de Tratamento.....	21
2.3.3 Tratamento não-medicamentoso	28
2.3.4 Tratamento Medicamentoso	29
2.3.5 Tratamento Sintomático.....	30
2.3.6 Drogas Modificadoras do Curso da Doença	34
2.4 Análise Econômica e Farmacoeconomia.....	48
2.4.1 Conceitos	48
2.4.2 Análise Econômica em Artrite Reumatóide	53
2.4.3 Impacto Econômico da Artrite Reumatóide	58
2.5. Alternativas de Tratamento no Brasil.....	73
2.5.1. Ministério da Saúde	73
2.5.2 Consenso Brasileiro para o Diagnóstico e Tratamento da Artrite Reumatóide.....	74
3 OBJETIVO.....	76
4 MÉTODOS	78
4.1 Tipo de Estudo.....	79
4.2 Seleção de Pacientes.....	79
4.3. Descrição das alternativas de tratamento segundo o Consenso Brasileiro para o Diagnóstico e Tratamento da Artrite Reumatóide.....	80
4.4 Estrutura do Modelo Analítico	80
4.4.1 Etapas de Tratamento da Doença.....	81
4.4.2 Ciclos de Tratamento	83
4.5 Dados do Modelo.....	85
4.5.1 Dados de Custo	85
4.5.2 Dados de Efetividade	86
4.6. Avaliação dos Resultados.....	87
4.7 Análise de Sensibilidade.....	91
5 RESULTADOS.....	92

5.1	Custo por dose de medicamentos utilizados para o tratamento da artrite reumatóide	93
5.2	Custo das Etapas de Tratamento.....	94
5.3	Impacto dos custos dentro de cada etapa de tratamento	95
5.4.	Efetividade dos tratamentos.....	97
5.5.	Custo dos ciclos de tratamento	103
5.6	Análise de Sensibilidade.....	105
6	DISCUSSÃO	109
7	CONCLUSÃO	118
8	ANEXOS	120
9.	BIBLIOGRAFIA	137

Lista de Tabelas

	Pág.
Tabela 1. Base de dados de características da doença entre diferentes categorias de tratamentos com DMARDs em 3.039 pacientes com artrite reumatóide na Noruega.	24
Tabela 2. Matriz de 19 custos dominantes que podem ser utilizados para categorizar análises econômicas em Artrite reumatóide.....	56
Tabela 3. Média anual dos custos diretos (US\$ 1996) para pacientes com artrite reumatóide em estudo norte americano.	60
Tabela 4. Divisão dos ciclos de tratamento para artrite reumatóide elaborados no modelo, de acordo com medicamentos utilizados e tempo de transição entre as etapas.....	84
Tabela 5. Dose, via de administração e monitoramento dos medicamentos sintomáticos e drogas modificadoras do curso da doença utilizados no modelo, segundo o Consenso, 2002.	85
Tabela 6. Custo por dose dos medicamentos utilizados de acordo com princípio ativo para o tratamento da artrite reumatóide, baseado nos preços de referência.....	93
Tabela 7. Custo dos componentes dentro do custo total de cada etapa de tratamento para artrite reumatóide, de acordo com o modelo analítico.....	94
Tabela 8. Resumo dos artigos estudados referentes ao tratamento da AR e os custos envolvidos.	98
Tabela 9. Impacto da efetividade baseados no indicador de índice de ACR 20 atingido em pacientes com artrite reumatóide, no Ciclo 1 de tratamento.....	103
Tabela 10. Impacto da efetividade baseados no indicador de índice de ACR 20 atingido em pacientes com artrite reumatóide, no Ciclo 2 de tratamento.....	103
Tabela 11. Impacto da efetividade baseados no indicador de índice de ACR 20 atingido em pacientes com artrite reumatóide, no Ciclo 3 de tratamento.....	104
Tabela 12. Impacto da efetividade baseados no indicador de índice de ACR 20 atingido em pacientes com artrite reumatóide, no Ciclo 4 de tratamento.....	104
Tabela 13. Impacto da efetividade baseados no indicador de índice de ACR 20 atingido em pacientes com artrite reumatóide, no Ciclo 5 de tratamento.....	104

Lista de Figuras

	Pág.
Figura 1. Pirâmide terapêutica para Artrite Reumatóide.	26
Figura 2. Classificação das avaliações econômicas em saúde.	50
Figura 3. Algoritmo para tratamento da Artrite Reumatóide, segundo o Consenso Brasileiro para o Diagnóstico e Tratamento da AR.	80
Figura 4. Etapas da doença e medicamentos utilizados em cada uma delas baseado nas alternativas disponíveis no Consenso.	83
Figura 5. Estrutura geral do modelo de Markov para artrite reumatóide, que ilustra o tratamento para um paciente respondedor ao MTX, Ciclo 1 (Nurmohamed M.T., Dijkamans Bem A.C., 2005).	88
Figura 6. Estrutura geral do modelo de Markov para artrite reumatóide, que ilustra as distintas opções para um paciente com resposta parcial ao MTX, submetido às etapas de tratamento do Ciclo 2 (Nurmohamed M.T., Dijkamans Bem A.C., 2005; O'Dell J., 2004).	89
Figura 7. Estrutura geral do modelo de Markov para artrite reumatóide, que ilustra as distintas opções para um paciente com refratário, submetido às etapas de tratamento do Ciclo 3 (Nurmohamed M.T., Dijkamans Bem A.C., 2005; O'Dell J., 2004).	89
Figura 8. Estrutura geral do modelo de Markov para artrite reumatóide, que ilustra as distintas opções para um paciente intolerante ao MTX, submetido às etapas do Ciclo 4 (Nurmohamed M.T., Dijkamans Bem A.C., 2005; O'Dell J., 2004).	90
Figura 9. Estrutura geral do modelo de Markov para artrite reumatóide, que ilustra a opção de tratamento para um paciente que inicia com a combinação MTX e infliximabe (Nurmohamed M.T., Dijkamans Bem A.C., 2005; O'Dell J., 2004).	90
Figura 10. Custos diretos totais de medicamentos, materiais médico-hospitalares e monitoramento referente às etapas de tratamento baseadas no Consenso.	94
Figura 11. Peso econômico de cada tipo de indicador de custo direto dentro da 1ª Etapa de tratamento.	95
Figura 12. Peso econômico de cada tipo de indicador de custo direto dentro da Etapa 2A de tratamento.	95
Figura 13. Peso econômico de cada tipo de indicador de custo direto dentro da Etapa 2B de tratamento.	96
Figura 14. Peso econômico de cada tipo de indicador de custo direto dentro da 3ª Etapa de tratamento.	96
Figura 15. Peso econômico de cada tipo de indicador de custo direto dentro da 4ª Etapa de tratamento.	97
Figura 16. Relação custo/efetividade entre as alternativas de ciclos de tratamento utilizadas no modelo, por índice de ACR 20 atingido.	105
Figura 17. Comparação dos custos dos ciclos de tratamento com o indicador de efetividade de índice de ACR 20 atingido pelo metotrexato de 45%.	106

Figura 18. Comparação dos custos dos ciclos de tratamento, com o indicador de efetividade de índice de ACR 20 atingido pelo metotrexato de 50%.	106
Figura 19. Comparação dos custos dos ciclos de tratamento, com o indicador de efetividade de índice de ACR 20 atingido pelo metotrexato de 55%.	107
Figura 20. Comparação dos custos dos ciclos de tratamento, com o indicador de efetividade de índice de ACR 20 atingido pelo metotrexato de 45% e infliximabe 62%.	107
Figura 21. Comparação dos custos dos 5 ciclos de tratamento segundo variação de porcentagem de efetividade/eficácia do metotrexato.	108
Figura 22. Comparação dos custos dos 2 ciclos com metotrexato com 45% de eficácia, segundo a variação do infliximabe de 58% e 62% d.....	108

Glossário de Siglas

AR	Artrite Reumatóide
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
AINEs	Antiinflamatórios não esteroidais
ATTRACT	<i>Anti-TNF Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy</i>
ACE	Análise de Custo-Efetividade
ACU	Análise de Custo-Utilidade
ACB	Análise de Custo-Benefício
AIMS	<i>Arthritis Impact Measurement Scale</i>
Anti-TNF alfa	Inibidor do fator de necrose tumoral alfa
Can\$	Dólar canadense
CENTRA	<i>Cost Evaluation of Novel Therapeutics in Rheumatoid Arthritis</i>
COX-2	Inibidores seletivos da ciclo-oxigenase 2
CSA	Ciclosporina
DMARDs	Drogas modificadoras do curso da doença
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
Euro QoI	<i>European Quality of life</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HAQ	<i>Health Assessment Questionnaire</i>
HR-QOL	<i>Health-related quality of life</i>
ILAR	<i>International League Against Rheumatism</i>
Ig	Imunoglobulina
MCID	<i>Minimal clinically important difference</i>
MTX	Metotrexato
NHP	<i>Nottingham Health Profile</i>
OMERACT	<i>Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
QALY	<i>Quality adjusted life years</i>
PMC	Preço Máximo ao Consumidor
QOL	<i>Quality of life</i>
SF-36	<i>Medical Outcomes Study 36</i>
SSZ	Sulfassalazina
US\$	Dólar Americano

1 INTRODUÇÃO

Os últimos anos em reumatologia vêm sendo marcados pela introdução de um número de terapias novas e altamente efetivas, mas caras; e sabemos que controlar os gastos em cuidados de saúde é um importante objetivo político. Portanto, os cuidados de saúde que reduzam custos especialmente associados com doenças crônicas como artrite reumatóide (AR), que necessitam sua melhora contínua, são importantes (GABRIEL, COLYE, MORELAND, 2001; LUBECK, 2001).

O interesse na contenção dos gastos em saúde não é recente, assim como tampouco é recente o interesse em estudos que sejam capazes de diminuí-los e melhorar a qualidade da atenção ao paciente (MOSEGUI, 2002).

A sociedade e a economia no Brasil são influenciadas pelo mercado farmacêutico brasileiro, por seu valor estratégico em saúde pública, com implicações que vão muito além da simples variação dos preços ao consumidor. Variações na disponibilidade e nos preços dos medicamentos constituem fator decisivo na capacidade de hospitais, seguros de saúde e instituições públicas em prover seus pacientes com tratamento adequado. Neste cenário, a farmacoeconomia fornece meios valiosos para acompanhar e antecipar seus rumos, e, na medida em que os valores financeiros tornam-se mais significativos, a sociedade como um todo e em especial os profissionais de saúde despertam para a necessidade de otimizar e racionalizar o uso de medicamentos (ZANINI *et al.*, 2006).

O questionamento cada vez mais recorrente em saúde pública é se os benefícios das inovações medicamentosas compensam seu alto preço. Os pagadores desse desenvolvimento, sejam pacientes ou gestores de instituições de saúde, encontram-se freqüentemente diante da escolha entre o moderno, o necessário e o possível. Tais personagens exercitam a farmacoeconomia, na medida em que procuram otimizar os recursos empregados no gerenciamento dos medicamentos às suas necessidades e possibilidades (ZANINI *et al.*, 2006).

Nesta direção, o estudo da farmacoeconomia pode ser uma ferramenta na política de saúde pública, com seu escopo ampliado ao nível dos interesses e necessidades de uma nação (ZANINI *et al.*, 2006).

A artrite reumatóide, apesar de ser uma doença tratada inicialmente em ambulatório, tem longa duração e alto custo do seu gerenciamento e monitoramento, fazendo o custo do tratamento um importante componente dos provedores de cuidadores de saúde (LUBECK, 2001).

Estudos demonstraram que ambos custos, diretos e indiretos em AR são maiores nos primeiros anos da doença, sugerindo que o tratamento precoce deve diminuir o custo para ambos: paciente e sociedade como um todo (EMERY, 2004).

Dados indicados pelo custo incremental médio (custos diretos e indiretos) entre mulheres nos primeiros 25 anos da doença variam aproximadamente de US\$89.000 (dólares americanos) a US\$122.000, chegando a um custo máximo de US\$300.000 sobre este período. Esta é uma demonstração importante da necessidade de outras terapias mais caras, mas efetivas (GABRIEL, COLYE, MORELAND, 2001).

Então, quando consideramos sua terapia medicamentosa, vários fatores parecem predizer o custo-benefício positivo. Em primeiro lugar, os estudos de custo da AR sugerem ser a incapacidade um importante fator de despesa com seus pacientes, logo, qualquer medicamento que retarde o início da incapacidade tem o potencial de ser econômico (TUGWELL, 2000).

Segundo, os custos relacionados aos eventos adversos constituem uma importante proporção no custo real de um medicamento, esta, com um bom perfil de segurança, provavelmente será mais econômica que outra de eficácia semelhante mas com mais efeitos colaterais. E, por fim, por ser uma doença crônica, quanto mais tempo este medicamento se mantiver eficaz e tolerável, maior a probabilidade de acumular maior custo-benefício (TUGWELL, 2000).

Estas análises de custo-utilidade, custo-efetividade e custo-benefício permitem avaliações entre expandir recursos e esperar benefícios em saúde, fazendo o diferencial dos estudos econômicos no passado, onde historicamente os investigadores usavam somente os custos de intervenções independente dos resultados. Elas adicionam o quanto os benefícios em saúde são derivados das

intervenções e quanto esta malhora vai custar para a sociedade (TELLA, FEINGLASS, CHANG, 2003).

O uso destes modelos a longo prazo tem como contabilizar o impacto do tratamento medicamentosos que modifica o curso da doença, o que não pode ser visto a curto prazo (EMERY, 2004).

Diante deste quadro, as opções farmacoterapêuticas para AR aumentam rapidamente e surgem pela necessidade de alternativas de tratamento quando os pacientes falham na resposta ou não toleram a terapia tradicional (SOLOMON; AVORN, 2003; STOCKL, JARRAR, TANDON, 2004).

Para cada categoria de medicamentos temos novas alternativas e também novas classes para uso. Com isto, a chance de eventos adversos aumenta e o tomador de decisão tem de pensar com mais cuidado ao prescrevê-los. Mas, apesar delas serem promissoras, muitos destes novos agentes encontrados para o gerenciamento da doença são mais caros e seu uso na prática clínica deve ser provado (SOLOMON, AVORN, 2003; SANGHA, 2000).

Existem boas evidências de ensaios clínicos e estudos observacionais de longo prazo, que o tratamento precoce e agressivo com as drogas modificadoras do curso da doença (DMARDs), resulta em redução mais rápida da atividade da doença e retarda progressão radiográfica em longo prazo e, apesar destas intervenções envolverem um aumento substancial no custo, deve resultar em melhora clínica como demora ou prevenção da morbidade e/ou incapacidade (EMERY, 2004; GABRIEL, COLYE, MORELAND, 2001).

Hoje em dia os médicos podem escolher entre uma variedade de DMARDs, cada um oferecendo uma diferente combinação de eficácia, toxicidade, preço e durabilidade (BAKER, 2003).

A habilidade destes novos agentes anti-reumáticos de reduzir a inflamação e diminuir, ou prevenir, a progressão da doença tem condição de mudar o balanço entre custos e resultados, onde os maiores custos diretos das novas terapias devem ser compensados pela redução dos custos hospitalares e melhora na performance de trabalho (KVIEN, 2004; LUBECK, 2001).

Altos custos de aquisição dos medicamentos são estimados para os inibidores do fator anti-tumoral alfa (anti-TNF). Em um estudo holandês houve estimativa de que 1 ano de tratamento seria €9.000-12.000 (euros) por paciente. Dado o alto custo do tratamento, interesses tem sido demonstrado na habilidade dos sistemas de saúde em financiar este novo tipo de tratamento e avaliá-lo em uma análise de impacto de orçamento (SORENSES, ANDERSEN, 2005).

Bathon *et al* mostraram que a terapia precoce agressiva com anti-TNF em pacientes com AR erosiva, foi efetiva em retardar o dano articular. Enfatizam que o modelo econômico que somente inclui taxas de resposta do *American College of Rheumatology* (ACR) e a sua medida de resposta, a qual ignora os benefícios de prevenir erosões futuras ou retardar progressão radiográfica, não é completo. Um modelo válido em AR precoce deve incluir todos componentes do estado de saúde (ex. ACR ou resposta do escore de atividade da doença, *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) e progressão radiográfica). Este modelo também enfatizou a relevância de mensurar as mudanças radiográficas nos ensaios com menos ou 1 ano de duração (EMERY, 2004; SCOTT, 2004).

Nos tempos onde as organizações de saúde repassam as mudanças no custo para pacientes, apresentando formulários e diferenciais de co-pagamento, estes agentes biológicos, os anti-TNF, representam esta mudança clínica significativa e também financeira, que devem ser gerenciados da melhor maneira (BAKER, 2003).

Existem dados do *Caremark* (um comando de gerenciamento de prescrições médicas nos Estados Unidos) indicando que a maior parte dos pacientes com AR nos Estados Unidos iniciam o tratamento com agentes biológicos sem ter falhado com outra terapia, sendo estes prescritos 80% por reumatologistas (BAKER, 2003).

Apesar disto, as evidências clínicas correntes que suportam o início da intervenção com DMARDs não especifica os anti-TNF, onde pacientes ainda estão satisfeitos com metotrexato (MTX), o que pode ser explicado pelo custo de aquisição dos biológicos e mudança pelo aumento, hoje em dia, da satisfação do paciente (BAKER, 2003).

Esta classe de medicamentos tem benefícios a longo prazo, especialmente diminuindo a progressão radiográfica e prevenindo a incapacidade; mas em nosso sistema de saúde provar o benefício, por si só, não é largamente suficiente. Faz-se também necessário demonstrar que estes novos benefícios esperados por estes novos agentes vão valer a pena nos custos associados com seu uso (GABRIEL, TUGWELL, DRUMMOND, 2002).

Quando são introduzidos tratamentos que tem o potencial de mudar a história natural de uma doença, seu efeito à longo prazo nos custos e qualidade de vida (utilidade) tem de ser estimados, usando modelos econômicos. A AR é um destes casos, em particular, onde alguns tratamentos são caros e promovem questionamentos de o quanto eles devem ser usados e para que grupo de pacientes ele é custo-efetivo e deve ser consolidado (KOBELT G. *et al.*, 2005).

Assim, estas novas opções de tratamento devem demonstrar ser seguras e efetivas, especificamente em pacientes com AR precoce. Dada a grande variabilidade nos custos destas terapias novas e as convencionais, seu custo efetividade relativo tem sido uma importante ferramenta (CHOI, SEEGER, KUNTZ K, 2002).

Desde que existam evidências que estes novos agentes DMARDs são efetivos em retardar a progressão radiográfica como firme resultado, é importante explorar a conexão entre prevenção da progressão radiográfica e queda das conseqüências econômicas (EMERY, 2004).

Estudos que analisam os custos diretos da terapia da AR em pacientes que recebem o tratamento cedo e agressivo com DMARDs, ainda não foram relatados. Deve haver persistência em seu estabelecimento, se deste modo à terapia irá reduzir os custos durante o tempo da doença (KVIEN, 2004).

Existem vários pontos finais e várias metas no tratamento da AR, por isso é de suma importância discutir seus benefícios e limitações para o acesso terapêutico, avaliando a importância do tratamento precoce para prevenir a progressão da doença e o papel dos biológicos no início da terapia (SCOTT, 2004).

Assim, as análises econômicas da prevenção e tratamento das intervenções em reumatologia, são potenciais ferramentas para avaliar decisões complexas face a tomadores de decisão clínicos e políticos (TELLA, FEINGLASS, CHANG, 2003).

Diante deste quadro, considerou-se oportuno fazer uma análise econômica, levando-se em conta os custos dos medicamentos envolvidos nesta terapia e indicadores de efetividade baseados em revisão de literatura, de tal modo que os dados obtidos possam servir de base para os prescritores de saúde e tomadores de decisão para um eficaz gerenciamento desta doença.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Artrite Reumatóide: Histórico e Conceitos

A doença reumática foi reconhecida por Hipócrates no século IV A.C e foi, aproximadamente, no século I A.C. que o termo *rheuma* foi primeiramente introduzido para indicar a fluência de dores através das articulações do corpo (SANGHA, 2000).

Guillaume Baillou, um médico parisiense, foi o primeiro a conceitualizar o reumatismo como uma síndrome músculo-esquelética. Somente em 1949, o termo *rheumatology* foi introduzido em um livro texto escrito por Joseph L. Hollander. Este termo foi estabelecido 9 anos depois por Bernard Comroe (SANGHA, 2000).

Esta doença tem um grande impacto para os indivíduos e para a sociedade, e custos econômicos em todos os países. O desafio mais comum em estudá-las é encontrar dados epidemiológicos para entender melhor seu processo de delineamento e os fatores de risco que contribuem para o princípio e progressão. Estes motivos tornam difícil sua classificação pela ausência de evidências etiológicas (SANGHA, 2000).

A AR é uma delas, sendo definida como desordem auto-imune de etiologia desconhecida, caracterizada por sinovite simétrica e erosiva e, em alguns casos, envolvimento extra-articular. É dotada de uma grande variedade de manifestações sistêmicas (AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY, 2002; SANGHA, 2000).

Manifestações não-articulares podem estar também associadas como nódulos sub-cutâneos, vasculites, pericardites, nódulos pulmonares, fibrose intestinal, mononeurites múltiplas e outras (SANGHA, 2000).

É a artropatia inflamatória mais comum e maior causa de incapacidade, necessitando de alta proporção de cuidados envolvendo os especialistas em reumatologia. Estimativas na Inglaterra demonstraram que, para um hospital geral distrital que serve uma população de 250 000 pessoas, existem 80-100 casos novos de AR a cada ano; dentre a população deste hospital, 1200-1500 são

pacientes com a doença estabelecida necessitando de especialistas (SCOTT *et al*, 1998).

Existem vários fatores de risco. Podem ser hormônios sexuais, fatores menstruais e reprodutivos, onde estudos correlacionam a remissão da doença com a gravidez e piora pós-parto; riscos genéticos, como sendo fatores para iniciar o desenvolvimento da doença e outros como idade, predisposição sexual, estatus sócio-econômico, educação e *stress* que podem ser predispositores (SANGHA, 2000).

Já o diagnóstico é baseado na presença ou ausência de combinações de anormalidades clínicas, laboratoriais e radiológicas. Sua orientação é baseada nos critérios de classificação do *American College of Rheumatology* (ACR-1987):

- Rigidez matinal: rigidez articular durando pelo menos uma hora.
- Artrite de três ou mais áreas: pelo menos três áreas articulares com edema de partes moles ou derrame articular observado pelo médico.
- Artrite de articulações das mãos (punhos, interfalangeanas proximais e metacarpofalangeanas).
- Artrite simétrica.
- Nódulos reumatóides.
- Fator reumatóide sérico.
- Alterações radiográficas: erosões ou descalcificações localizadas em radiografias de mãos e punhos.

Onde quatro primeiros critérios devem estar presentes em pelo menos 6 semanas, e quatro entre estes sete critérios devem estar presentes para classificar um paciente como portador de AR (SANGHA, 2000; LAURINDO *et al*, 2002).

Além de uma história e exame físico completos, a avaliação inicial do paciente deve levar em conta sintomas da atividade da doença, estatus funcional,

evidências objetivas de inflamação articular, problemas mecânicos articulares, presença de comprometimento extra-articular e de lesão radiográfica, conforme descrito abaixo:

Medidas Subjetivas

- Duração da rigidez matinal
- Intensidade da dor articular
- Limitação de função

Exame Físico

- Número de articulações inflamadas (contagem de articulações dolorosas e edemaciadas)
- Problemas articulares mecânicos: limitação da amplitude de movimento, crepitação, instabilidade e deformidades
- Manifestações extra-articulares

Laboratório

- Hemograma completo
- Velocidade de sedimentação e/ou proteína C reativa
- Função renal
- Enzimas hepáticas
- Exame qualitativo de urina
- Fator reumatóide*
- Análise do líquido sinovial**

Radiografia

- Radiografia das articulações das mãos, dos pés e das demais articulações comprometidas

Outros***

- Avaliação global da atividade da doença feita pelo paciente
- Avaliação global da atividade da doença feita pelo médico
- Questionários de avaliação da capacidade funcional ou qualidade de vida

Os principais parâmetros para avaliação da atividade da doença são a contagem do número de articulações dolorosas e do número de articulações edemaciadas; as provas de atividades inflamatórias e avaliação da intensidade da dor, da morbidade articular e da capacidade funcional (LAURINDO *et al*, 2002).

* Realizado somente na avaliação inicial para se estabelecer o diagnóstico. Se inicialmente negativo, pode ser repetido 6 a 12 meses após o início da doença.

** Se necessário para excluir outras doenças. Pode ser repetido durante o acompanhamento do paciente com reagudizações do quadro para afastar artrite séptica.

*** Sugere-se a avaliação destes parâmetros subjetivos para acompanhamento do paciente (LAURINDO I.M.M. *et al*, 2002).

Podemos então caracterizar a doença como precoce, para o propósito de ensaios clínicos, como duração dos sintomas de menos de 2 anos sem terapia prévia com DMARDs ou corticosteróides (QUINN, CONAGHAN, EMERY, 2001).

Todos estes fatores, como o estabelecimento do diagnóstico, a realização de uma avaliação base e a estimativa do prognóstico são os passos iniciais para o gerenciamento da doença (AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY, 2002).

2.1.1 Evolução da doença sem tratamento

Por ser a AR uma doença crônica, que resulta em dores articulares, inflamação e aumento do dano articular, frequentemente leva à complicações extra-articulares e inabilidade a longo prazo (SCOTT *et al*, 1998).

O prognóstico é variável para cada paciente e sempre difícil de prever. Geralmente a AR estabelecida por mais de 2 anos é considerada progressiva, resultando em declínio funcional significativo, danos radiográficos identificáveis e aumentos de taxa de mortalidade (NICHOL, HARADA, 1999).

As evidências de mortalidade são acumuladas desde 1950 e atribuídas a fatores como infecções, doenças renais, respiratórias e pela própria AR. De acordo com o estudo *The Netherlands*, a expectativa de vida em pacientes com AR é reduzida em 7 anos para homens e 3 anos em mulheres. Estudos mais recentes agregam *stress*, idade, gene feminino, baixo *status* funcional e baixa educação como outros fatores preditores (SANGHA, 2000).

Vários estudos conduzidos em diversos países demonstram um decréscimo de 17 anos em média de sobrevivência na população norte americana, onde as maiores contribuintes associadas à morte durante AR são problemas cardiovasculares e cerebrovasculares (KVIEN, 2004).

Seu princípio é tipicamente insidioso e a morbidade, que é significativa, tem um curso longo e durador que freqüentemente excede 20 anos, levando ao

decréscimo de qualidade de vida do paciente (NICHOL, HARADA, 1999; BLUMENAUER *et al*, 2003;).

Este longo período leva a remissões, exacerbações e diferentes resultados. A maioria dos pacientes requer tratamento médico contínuo para controlar a progressão da doença, sendo que um terço destes necessitará de cirurgia (sempre envolvendo reposição total das articulações), em até 10 anos (KVIEN, 2004).

Desta forma, seu curso tem conseqüências econômicas significantes para o paciente em termos de custos diretos (com os cuidados médicos), custos indiretos (com a inabilidade para o trabalho, perda de salários e mudanças nos papéis sociais) e também os custos intangíveis da dor, fadiga, perda de auto-estima e outros problemas psicológicos (KVIEN, 2004).

Em estudos de coortes representativas de pacientes com AR, 50% foram encontrados com limitações físicas consideráveis; de 6,5 a 12% dos pacientes severamente inabilitados. Além disso, entre um e dois terços de pacientes previamente empregados tiveram sua capacidade de trabalho reduzida (NICHOL, HARADA, 1999; KVIEN, 2004;).

Apesar da doença ser crônica e incurável, ela responde bem às intervenções. Estudos sugeriram que aumentando o envolvimento do paciente com o gerenciamento da doença, melhorando educação, programas de alto-gerenciamento e suportes de trabalho, levam a um efeito positivo nos resultados (SCOTT *et al*, 1998).

Foram elencados alguns elementos chave que devem ser considerados para isto: manter um público bem informado, um alto treinamento e uma hábil força de trabalho, tomada de decisão baseada no conhecimento, um serviço responsivo e sensível para diferenciar necessidades e junção dos serviços trabalhando entre os limites do paciente (SCOTT *et al*, 1998).

2.1.2 Avaliação do estado do paciente

Nas últimas décadas a avaliação dos resultados dos pacientes mudaram além de medidas laboratoriais, dando importância especial a eles mesmos. Eles desejam ter funções normais, estar livre da dor e outras incapacidades físicas, psicosociais ou sociais, livres dos efeitos colaterais dos medicamentos e recuperar a saúde financeira após seus gastos médicos, vivendo o tempo que for possível com qualidade (NICHOL, HARADA, 1999).

Para extrapolar respostas de terapias de pacientes individuais para uma média de grupo, foi proposta criação de definições únicas de melhora, com o objetivo de incorporar informações de peso de diversos cenários de pontos finais (SCOTT, 2004).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) e a Liga Internacional Contra o Reumatismo (ILAR) convocaram a primeira conferência de Medidas de Resultados em Ensaios Clínicos de Artrite Reumatóide – *Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials* (OMERACT) para ajudar na formulação de um cenário central dos pontos finais para AR em ensaios clínicos concluindo que a dor, avaliação global do paciente, incapacidade física, articulações comprometidas, articulações sensíveis, reagentes de fase aguda, avaliação global física e imagem radiográfica das articulações (para estudos com mais ou no mínimo 1 ano), são os mais importantes (SCOTT, 2004).

Assim, o ACR desenvolveu critérios para definição de melhora e remissão clínica em AR. Estes critérios classificam a melhora em 20% (ACR20), 50% (ACR50) e 70% (ACR70), de acordo com o paciente requerer uma evolução de 20% de 3 dos 5 parâmetros: avaliação global do paciente, avaliação global do médico, avaliação da dor pelo paciente, grau de incapacidade, e nível de reagente na fase aguda foram expandidos para incluir critérios para 50% e 70%, que podem ser utilizados como parâmetros secundários (SCOTT, 2004; AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY, 2002).

Estas medidas de resultado combinam medidas de *status* funcional, parâmetros biológicos, medidas de dor, medidas físicas, avaliações globais do

paciente e médico e são utilizadas para mensurar a atividade e sintomatologia da doença (BLUMENAUER *et al*, 2003).

A evidência radiográfica é o único indicador que nos permite mensurar os efeitos da terapia anti-reumática, quando ocorrem danos nas articulações. Apesar disto, na avaliação do efeito do medicamento, é muito importante que a medida seja responsiva à mudanças (NICHOL, HARADA, 1999; SCOTT, 2004).

Estas medidas refletem dimensões, como angústia e inabilidade/disfunção, tão bem como medem o processo da doença. Baseado nestes fatores estes parâmetros não são eternos e fixos, eles necessitam sempre de novos indicadores (SCOTT, 2004).

A *European League Against Rheumatism* (EULAR) define resposta colocando pacientes em uma destas três categorias: sem resposta, resposta moderada e boa resposta. E usa a escala de atividade da doença que combina informações objetivas e subjetivas baseadas em questionário validado, número de articulações comprometidas, taxa de sedimentação de eritrócitos e avaliação global do paciente da atividade da doença, para avaliar as mudanças de sua atividade na linha fundamental e nível absoluto alcançado. (SCOTT, 2004).

Existe um grande nível de concordância entre as classificações dos dois métodos (EULAR e ACR). Eles tem validade equivalente e um potencial de comparação para discriminar entre tratamentos (SCOTT, 2004).

As medidas de qualidade de vida são também usadas para pesquisa de resultados na terapia da AR e pode ajudar potencialmente pacientes e médicos a tomar decisões de tratamento. Pode também indicar aos tomadores de decisão, o impacto de um tratamento avaliado para possíveis fundos por planos de saúde e etc (BLUMENAUER *et al*, 2003).

Usando instrumentos de qualidade de vida (QOL), temos a medida da qualidade de vida do paciente naquele momento do curso da doença. Administrar estes instrumentos, em intervalo de tempo regular, pode dar uma estimativa melhor de resultados de saúde cumulativos. O QOL é considerado uma medida subjetiva que depende das preferências individuais pessoais, que combina as

expectativas dos indivíduos e perspectivas de bem estar físico, emocional e social (NICHOL, HARADA, 1999; BLUMENAUER *et al*, 2003).

Cada instrumento de QOL tem a mínima diferença clínica importante (MCID) diferente, que é o mínimo efeito de um tratamento julgado importante que o paciente consegue perceber e deve ser estabelecido experimentalmente na população de pacientes de interesse. Quando sabemos o MCID de um instrumento, podemos decidir se a melhora na qualidade de vida medida em ensaio clínico é clinicamente significativa tão bem como estatisticamente significativa (BLUMENAUER *et al*, 2003).

Desta forma, a saúde relatada com qualidade de vida (HR-QOL) que refere-se ao bem estar de atividade e observacional físico, mental e social na vida diária, é particularmente relevante para a AR. A natureza da doença dificulta medidas clínicas que reflitam realmente as condições do paciente. A doença, além de trazer inabilidade para o paciente, causa limitações para os familiares e um grande fardo econômico (NICHOL, HARADA, 1999).

As avaliações de HR-QOL frequentemente incluem status funcional, sintomas relacionados com a doença e o tratamento, funções psicológicas ou emocionais e funções sociais (NICHOL, HARADA, 1999).

O uso das medidas de HR-QOL vem aumentando por administradores de saúde como indicador de qualidade dos cuidados e efetividade clínica. E pagadores terceiros devem estar começando a tomar decisões de reembolso baseados nestas informações (NICHOL, HARADA, 1999).

O caminho mais econômico para incorporar esta avaliação, é o uso direto de instrumento de questionário padronizado administrado juntamente com entrevista (pessoalmente ou por telefone) ou administrado pelo próprio paciente. Alguns investigadores recomendam que HR-QOL deve ser avaliado usando questionários antes que entrevistas para reduzir custos e erros experimentais (NICHOL, HARADA, 1999).

Para AR temos, entre outros, os questionários HAQ, *Arthritis Impact Measurement Scale* (AIMS), *Medical Outcomes Study 36* (SF-36), *European*

Quality of life (EuroQol) e *Nottingham Health Profile* (NHP) (BLUMENAUER *et al*, 2003; SCOTT, 2004).

2.2 Prevalência

A AR afeta, aproximadamente, 1% da população do mundo é a mais prevalente das doenças inflamatórias reumáticas, segundo a Associação Americana de Reumatismo, sendo evidente em toda parte do mundo e afetando todas raças (SANGHA, 2000).

A prevalência e incidência variam todo tempo de uma população para outra. No Brasil os estudos realizados mostram a variação de 0,2 a 1% da população. Já na Europa, a prevalência estimada varia de 0,5 a 5,2% na literatura, dependendo do ano de referência e da definição de AR (HUNSCHE, CHANCELLOR, BRUCE, 2001; TORIGOE, LAURINDO, 2006).

Nos Estados Unidos fica entre 0,5 e 1%, com incidência entre 0,03%, tendo sido projetada uma estimativa, em 1990 pelo *National Health Interview Survey*, de 750 000 pessoas por ano com problemas de artrite. Isto demonstra necessidade de aumento de recursos para melhorar a qualidade de vida destes pacientes (KVIEN, 2004; MAETZEL *et al*, 2004).

Vários fatores tem sido propostos para justificar estas diferenças geográficas na ocorrência da AR, incluindo genes, ambiente e cultura. Fatores ambientais como tempo, fumaça de cigarro, consumo de álcool, *strees* e dieta podem ter um papel importante (KVIEN, 2004).

As mulheres são acometidas pela AR em um número de 2 a 3 vezes maior que os homens, tendo início mais freqüentemente entre as idades de 25 a 50 anos. As hipóteses sugeridas para esta diferença entre mulheres e homens, se dá em razão dos menores níveis de testosterona e aumento de níveis de prolactina durante a amamentação (NICHOL, HARADA, 1999; KVIEN, 2004).

Sabe-se que ocorreu um declínio da incidência da AR nas últimas décadas em alguns países e suas populações, sendo aparentemente especial em mulheres provavelmente pela introdução dos anticoncepcionais orais em 1960. Isto também se deve aparentemente por um maior conhecimento da doença e mudanças na prática diagnóstica com critérios mais rigorosos ao longo do tempo. Enquanto a incidência diminuiu ao longo do tempo, a severidade não acompanha e está ainda associada a grande morbidade e mortalidade (KVIEN, 2004).

2.3 Tratamentos

2.3.1 Objetivos do Tratamento

A AR é uma doença crônica para a qual não existe cura conhecida, onde as atuais diretrizes de tratamento enfatizam a detecção e o diagnóstico precoce e uma intervenção em tempo adequado, com agentes que retardam a progressão da destruição articular e consequente incapacidade (TUGWELL, 2000).

Os Consensos também preconizam que pacientes com AR devem ser tratados rápido e agressivamente, se possível, pela combinação de DMARDs (MAETZEL *et al*, 2002).

A doença precoce representa uma janela potencial de oportunidade para intervenção terapêutica, já adotada na prática clínica. Esta intervenção é importante porque existem consideráveis evidências que os danos articulares irreversíveis demonstrados radiograficamente ocorrem cedo, no prazo de 2 anos, e o curso da doença sugere que o processo seja efetivamente controlado o mais rápido possível (QUINN, CONAGHAN, EMERY, 2001; SCOTT, 2004).

Deste modo, ela é importante desde que o dano radiográfico possa ser reduzido pelo tratamento, e a forte associação entre *status* funcional e dano radiográfico avisa que pode haver uma relação entre custos indiretos resultantes de perda de produtividade. Retardar o tratamento por 8 ou 9 meses pode resultar

em danos irreversíveis, sendo a incapacidade funcional um preditor importante de mortalidade e perda de trabalho (EMERY, 2004; SCOTT, 2004).

Desta forma, com o avanço das terapias e gerenciamento da doença, parece importante começar os agentes modificadores da doença quando clinicamente indicados (KVIEN, 2004).

Entretanto, o diagnóstico muito precoce pode ser difícil pois a doença pode ser indistinguível de outras condições que podem satisfazer os critérios de ACR 1987 (QUINN, CONAGHAN, EMERY, 2001).

Diante destes fatores, o objetivo do tratamento da AR é encontrar uma resposta sustentada, ou remissão da doença, tão cedo quanto possível dentro do seu processo, antes do início dos danos irreversíveis e perda de função, pois estas consequências trazem problemas econômicos e sociais (SCOTT, 2004).

A remissão completa da doença significa um estado de atividade lenta que, se sustentado, não danifica nem incapacita, que é o resultado ideal da terapia, mas muito rara e não deve ser utilizada como medida de resultado. Na maioria dos pacientes com AR o tratamento não resulta em remissão completa, ficando sua razão entre 18-37% de acordo com ACR ou Escala de Atividade de doença após 2 anos de tratamento de AR precoce (QUINN, CONAGHAN, EMERY, 2001; SCOTT, 2004).

Na ausência da cura completa, os objetivos coletivos para o gerenciamento da doença vem sendo determinados como: redução da dor e da fadiga, controle do dano articular, prevenção da perda de função, otimização do QOL e manter habilidade de trabalhar lucrativamente, pois a limitação física, considerada como importante medida de resultado, parece ser preditiva para redução de salário e trabalho, mobilidade de transporte e desenvolvimento de dependência social (ALBERS *et al*, 1999; SCOTT, 2004).

A avaliação do QOL tem um lugar importante na definição do sucesso do tratamento, sendo dimensionada pela escala mais importante, a HAQ (SCOTT, 2004).

Como os tratamentos da AR tendem a manter uma terapia precoce e mais consistente, sempre com medicamentos de alta toxicidade, a importância de avaliar a HR-QOL deve aumentar o interesse dos provedores de saúde, seguros e políticos (NICHOL, HARADA, 1999).

Mas, apesar de parecer ser consenso que os ensaios clínicos devam conter medidas da performance funcional e qualidade de vida além de parâmetros físicos e laboratoriais, somente alguns deles relatam o efeito das intervenções medicamentosas com a qualidade de vida (NICHOL, HARADA, 1999).

Foi desenvolvido um *index* quantitativo para medir os efeitos dos diferentes agentes farmacológicos usados na AR, incluindo anti inflamatórios não esteroidais (AINEs) e DMARDs e recomendam que cinco dimensões devem ser usadas para representar resultados coletivos de pacientes e HR-QOL. São elas a incapacidade, o desconforto, efeitos iatrogênicos, impacto econômico e morte (NICHOL, HARADA, 1999).

Por causa desta complexidade e também do alto custo, as opções de tratamento devem ser feitas de acordo com cada paciente, e o tratamento deve incluir frequentemente uma ou mais das seguintes medidas:

- ensaios clínicos randomizados controlados mostram que analgésicos simples reduzem a dor articular; que os AINEs reduzem sintomas como dor articular e inflamação estando sempre alerta com os efeitos colaterais; as injeções de esteróides locais podem diminuir os sintomas locais e sinovites inflamatórias em espaço curto de tempo;
- ensaios clínicos randomizados controlados e meta-análises mostraram que medicamentos como ouro, metotrexato, sulfassalazina (SSZ), penicilamine, ciclosporina e antimaláricos, reduzem os sintomas da sinovite inflamatória como também o número de articulações endurecidas;
- que ensaios mostram também que alguns DMARDs, como SSZ e ciclosporina, podem diminuir a progressão do dano nas articulações;

altas doses de corticosteróides melhoram os sintomas da inflamação e diminuem a progressão do dano articular, mas tem sérios efeitos colaterais;

- educação dos pacientes e seus cuidadores, sobre os resultados de melhora da doença ou evidências de não melhora;
- existe evidência que fisioterapia, terapia ocupacional podem melhorar as funções;
- a variedade de tratamentos não-farmacológicos pode manter e promover funções;
- intervenções cirúrgicas são altamente efetivas em casos específicos;
- existe realmente uma necessidade de se gerenciar a doença e suas complicações, pois estas ocorrem principalmente na doença tardia (SCOTT *et al*, 1998).

2.3.2 Alternativas de Tratamento

Antes do final dos anos 80 a filosofia de tratamento dominante era a terapia da pirâmide, onde o paciente era primeiro tratado com um medicamento bem tolerado de baixa eficácia enquanto medicamentos mais efetivos, porém mais tóxicos, eram administradas tardiamente, conforme o curso da doença (SCHADLICH *et al*, 2005).

A década passada foi de avanços marcados no campo da reumatologia com a introdução de novos tratamentos para AR, que incluem DMARDs novos como leflunomida e agentes biológicos, antagonistas de fator de necrose tumoral alfa e antagonista de receptor de interleucinas (SCOTT *et al*, 1998; GABRIEL, TUGWELL, DRUMMOND, 2002; NURMOHAMED, DIJKMANS, 2005).

Protocolos da prática clínica para AR, recomendam iniciar o tratamento com DMARDs em 3 meses do diagnóstico para preservar a função e retardar o dano radiográfico, havendo necessidade de monitoramento regular do paciente para

ter um ótimo controle sobre a doença e a progressão dos danos articulares, que ainda pode ocorrer (SCOTT, 2004).

Ele é prescrito concomitantemente, com salicilatos ou AINEs para dor e inflamação. A prática corrente favorece o uso do MTX, SSZ, hidroxicloroquina (HDX) e, mais recentemente, leflunomida, infliximabe e etanercepte sobre os agentes mais antigos como d-penicilaminas, azatioprina e sais de ouro (SCOTT, 2004).

O MTX é recomendado como tratamento padrão, em monoterapia ou em combinação com outro DMARD. Estudos recentes com o anti-TNF etanercepte e MTX tem relatado importante melhora clínica e menos eventos adversos (VAN DER HEIJDE *et al*, 2006).

Existe um número grande de DMARDs para o tratamento da AR, onde o MTX parece ser o agente utilizado por um maior período de tempo e, desde que esta doença é progressiva, deve-se estabelecer um plano longitudinal para cada paciente. Apesar de atenderem realização sustentada dos objetivos dos tratamentos, seus efeitos adversos necessitam de monitoramento laboratorial regular (SCOTT, 2004; NURMOHAMED, DIJKMANS, 2005).

Os ensaios com as DMARDs confirmam estes benefícios a longo prazo nos danos radiográficos e funções físicas nos tratamentos por 1 ano. Os pacientes com sucesso poderão obter benefícios por 3 a 5 anos. Isto foi comprovado em estudo que comparou aspectos radiográficos e clínicos da AR em pacientes que receberam ou não DMARDs em clínica reumatológica (ABU-SHAKRA *et al*, 1998; STRAND, 2004).

Para minimizar o quanto possível o dano articular e aumentar a probabilidade de a janela terapêutica do tratamento precoce em AR, durante o tratamento dos pacientes que são mais respondedores, DMARDs precisam ter um princípio de ação rápido. Este, para os tradicionais, gira em torno de 1 a 6 meses, com exceção à SSZ e ao MTX, que gira em torno de 1 a 3 meses (SCOTT, 2004).

O *Stanford Outcomes in RA Study* (estudo prospectivo longitudinal de *status* de saúde, tratamentos e resultados em pacientes com AR) estudou medicamentos antireumáticos usados em pacientes com AR por 15 anos e demonstrou aumento de 32% dos pacientes tratados com DMARDs em 1981 para 47% em 1996, justificado em parte pelo grande uso do MTX. O tratamento com AINEs sozinhos foi a estratégia de tratamento mais popular em 1981, devido ao aumento de prevalência das DMARDs. O uso de prednisolona manteve-se entre 30 e 40% e o uso de corticóide intra-articular diminuiu 50% no período do estudo, o que reflete claramente as mudanças dramáticas no tratamento da AR. O conceito da inversão da pirâmide representa a visão que as DMARDs, devem ser utilizadas cedo no curso da doença (NICHOL, HARADA, 1999).

Indicaram também que a terapia combinada oferece melhora superior a monoterapia, no que se refere a sua progressão radiográfica e as suas funções físicas, mas não indicam qual DMARD é melhor para qual paciente. Se o primeiro agente foi iniciado, a introdução do segundo deve ser de 8 a 12 semanas, se a doença permanecer ativa, sem esperar por falhas documentais de tratamento (STRAND, 2004).

Sabemos que os níveis médios de incapacidade em AR declinaram aproximadamente 40% desde 1977, e este declínio é consistente com o efeito benéfico das mudanças e associações nas estratégias terapêuticas (KRISHNAN, FRIES, 2003).

Entretanto, dados de ensaios clínicos (dados de eficácia) são menos proveitosos se comparados com dados da vida real (efetividade), quando examinamos a razão de custo-efetividade das terapias. Para obter estes dados dos medicamentos DMARDs e anti-TNF foi titulado o registro NOR-DMARD, que contém dados de cinco departamentos de reumatologia com relação a prescrição destes medicamentos, na Noruega (KVIEN *et al*, 2005).

Este trabalho demonstrou que para AR, a monoterapia com MTX foi a mais prescrita frequentemente (36,2%) e ele também é o medicamento âncora na maioria das combinações. No global, 22,5% das prescrições foram com anti-TNF (8,4% em monoterapia e 14,1% em combinação com MTX), sendo seu uso

aumentado em todos os grupos de diagnóstico nos últimos anos, levando a tendência de que estes medicamentos estão sendo utilizados em pacientes com doença menos severa do que antes (KVIEN *et al*, 2005).

A tabela abaixo demonstra a base de dados deste estudo:

Tabela 1. Base de dados de características da doença entre diferentes categorias de tratamentos com DMARDs em 3.039 pacientes com artrite reumatóide na Noruega.

	TNF mono (n = 256)	TNF+MTX (n = 428)	MTX (n = 325)	MTX+ DMARD (n = 325)	LEF (n = 335)	SSZ (n = 300)	Other (n = 323)	p-value
Disease duration	12.4 (9.3)	10.3 (8.8)	5.9 (8.5)	7.2 (8.0)	11.9 (9.5)	5.3 (8.5)	9.9 (9.6)	< 0.001
Number of DMARDs	4.4 (2.2)	3.6 (2.5)	1.1 (1.8)	1.8 (1.5)	3.2 (2.0)	0.8 (1.3)	3.1 (2.8)	< 0.001
% rheumatoid factor	79.5	76.5	60.6	64.8	72.7	50.7	65.2	< 0.001
% erosive disease	79.1	73.2	41.1	54.5	69.3	33.0	61.5	< 0.001
Pain (VAS)	53.2 (24.6)	53.4 (23.3)	47.7 (23.7)	48.7 (23.5)	52.3 (21.5)	44.8 (23.9)	50.5 (23.5)	< 0.001
Patient global (VAS)	57.2 (24.3)	58.0 (21.9)	50.3 (23.9)	52.7 (23.0)	56.2 (21.9)	47.0 (24.4)	52.7 (23.7)	< 0.001
28-SJC	8.7 (6.2)	9.1 (5.9)	8.0 (5.9)	8.3 (5.7)	8.7 (5.7)	5.7 (4.4)	6.9 (5.1)	< 0.001
28-TJC	10.5 (7.7)	9.5 (7.1)	8.5 (6.8)	8.4 (7.0)	8.6 (6.7)	6.5 (5.7)	7.4 (6.4)	< 0.001
Physician global	48.0 (19.9)	49.6 (19.1)	41.4 (17.0)	44.3 (17.0)	45.1 (17.0)	33.6 (15.8)	38.7 (18.0)	< 0.001
ESR	32.4 (23.9)	33.9 (25.6)	30.1 (23.2)	28.3 (23.4)	31.1 (23.2)	23.5 (20.1)	30.2 (24.9)	0.003
CRP	27.0 (28.3)	34.1 (38.9)	24.9 (28.5)	26.4 (32.0)	26.8 (25.7)	18.6 (27.5)	25.1 (28.2)	< 0.001
SF-36 physical	39.5 (23.6)	39.4 (22.3)	47.9 (24.2)	47.6 (24.0)	40.8 (22.8)	52.4 (25.8)	43.0 (24.9)	< 0.001
SF-36 bodily pain	29.1 (17.2)	29.8 (16.9)	32.8 (17.8)	33.3 (17.3)	31.0 (15.1)	35.4 (18.6)	31.1 (16.5)	0.003
MHAQ	1.92 (0.57)	1.88 (0.50)	1.70 (0.52)	1.68 (0.52)	1.82 (0.48)	1.62 (0.48)	1.75 (0.57)	< 0.001
DAS	5.49 (1.31)	5.41 (1.32)	5.08 (1.30)	5.01 (1.43)	5.27 (1.23)	4.47 (1.34)	4.90 (1.35)	< 0.001

TNF mono: anti-TNF drug monotherapy; MTX: methotrexate; SSZ: sulphasalazine; LEF: leflunomide. DMARD: disease-modifying antirheumatic drugs.

(KVIEN, T. K. *et al*, 2005).

Pelo fato de cada formulação das DMARDs ter sua efetividade limitada e muitas vezes altos níveis de toxicidade pela terapia de longo prazo, foram introduzidos os novos agentes no tratamento da AR e demonstram atividade de modificação da doença (OLLENDORF *et al*, 2002).

Estes medicamentos, os modificadores de resposta biológica, os inibidores do fator de necrose tumoral alfa, juntamente com os DMARDs ou sozinhos, podem ajudar a habilitar uma terapia precoce mais efetiva no princípio da doença com resultados longos e duráveis. Seu uso apropriado deve ser baseado em consensos de médicos, levando em consideração também o custo da terapia (STOCKL, JARRAR, TANDON, 2004; SCOTT, 2004).

Existe um número grande de passagens na terapia com estes novos medicamentos, que geram vários resultados. Algumas são muito simples e inflexíveis e não oferecem bom resultado para os pacientes; outras são muito complexas e individualistas e promovem orientação insuficiente (SCOTT, 2004).

Dentre elas, existe o tratamento da “pirâmide”, tratamento de escolha antes da década de 1980, que advoga na primeira linha de administração os salicilatos, os anti-inflamatórios não esteroidais ou inibidores seletivos da ciclo-oxigenase 2 (COX-2), com controle da dor e inflamação, mas com pouco ou nenhum efeito no processo de delineamento da doença. Neste caso as DMARDs são adicionadas relativamente tarde no curso da doença, não antes do dano radiológico articular ser visto. É uma estratégia reconhecida pelos reumatologistas como inefetiva para o gerenciamento da doença (SCOTT, 2004; NURMOHAMED, DIJKMANS, 2005).

Figura 1. Pirâmide terapêutica para Artrite Reumatóide.

1cirurgia 2 Corticóide intra-articular (GRUBERT, 1998; SANGHA, 2000).

Já a estratégia “*sawtooth*”, memorizada, e outras novas estratégias empregam o uso precoce, agressivo e consistente de monoterapia com DMARDs e terapia combinada, procurando melhor gerenciamento conjunto do curso da doença (ORTENDAHL *et al*, 2002).

Ela preconiza o uso dos DMARDs logo depois do diagnóstico de AR, e outros DMARDs são substituídos ou adicionados no regimento terapêutico quando o efeito do regimento prévio diminui, podendo trocar o tratamento em algum ponto quando outro tratamento avaliado tem uma resposta preditiva mais favorável, ou em tempo particular, ou quando a incapacidade começar a reprogredir depois da melhora inicial (ORTENDAHL *et al*, 2002; SCOTT, 2004).

Conhecida como terapia seqüencial, o DMARD é usado um a um até encontrar um efetivo, e pacientes que não encontram resposta entram na terapia combinada (usualmente MTX e SSZ como âncora) (SCOTT, 2004).

Alguns especialistas preconizam esta terapia como preventiva, mas muitas vezes é usada como “*step-up*” (passos para subida), seguindo a falha da monoterapia. O problema é que alguns pacientes entram em progressão significativa da doença e dano articular até que o medicamento ideal seja identificado; pois retornos de longo prazo são necessários para determinar se um DMARD individual é efetivo. De qualquer modo, para pacientes com diagnóstico precoce, combinações usando imunossupressores, modificadores de resposta biológica e outros agentes modernos podem melhorar a eficácia a longo prazo (BLUMENAUER *et al*, 2003; SCOTT, 2004).

Ao contrário da terapia “*step-up*” (passos para subida), a terapia “*step-down*” (passo para descida), inversão da pirâmide, preconiza o início do tratamento com a terapia combinada de DMARDs, AINEs e corticosteróides, onde estes medicamentos são seqüencialmente descontinuados até que o gerenciamento ótimo seja encontrado. Ela é muito agressiva para alguns pacientes, com alto risco de efeitos colaterais e também cara para alguns clínicos (SCOTT, 2004).

Existe a terapia de gerenciamento da pirâmide, que é uma versão acelerada da pirâmide tradicional para minimizar atrasos entre o princípio da doença e o tratamento ótimo. Reconhece a necessidade do diagnóstico precoce e do controle da doença, o problema consiste na necessidade de atenção do paciente e treinamento do médico para um diagnóstico rápido e referido (SCOTT, 2004).

Além destes, existe o tratamento alvo da pirâmide, que é muito complexo e difícil de se categorizar os pacientes, necessitando de treinamento para diagnóstico apurado e equilíbrio do estado da doença. Os pacientes são divididos em categorias leve, moderada e severa para determinar o nível apropriado do início de tratamento dentro da pirâmide comum (SCOTT, 2004).

Alguns ensaios clínicos controlados randomizados demonstraram que os novos agentes biológicos e terapias combinadas são mais efetivos que as terapias tradicionais com as DMARDs. Assume-se que estes avanços terapêuticos, mais estratégias de tratamento razoáveis resultem em melhora no status de saúde do paciente (KVIEN, 2004).

Os avanços biológicos fundamentais que delinearam estas descobertas abriram um novo campo de pesquisa com promessas de preceder a introdução de outros efetivos, e esperamos, seguros agentes terapêuticos (GABRIEL, TUGWELL, DRUMMOND, 2002).

Estes medicamentos levaram ao aumento da evidência da extensão da erosão das articulações na doença inicial, sendo que o número crescente de DMARDs efetivos e com boa tolerabilidade causaram uma “remodelagem na pirâmide”. Assim, a estratégia “*sawtooth*” tornou-se estabelecida e o MTX o padrão ouro (SCHADLICH *et al*, 2005).

As decisões sobre a escolha do tratamento incluem não somente eficácia, mas também segurança e tolerabilidade, via de administração e custos, além da viabilidade de cobertura por seguros para reembolso com as despesas dos tratamentos (HOCHBERG *et al*, 2003).

2.3.3 Tratamento não-medicamentoso

Um bom gerenciamento da doença envolve mais que o tratamento medicamentoso. Outros profissionais de saúde, incluindo enfermeiros, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais, assistentes sociais, educadores de saúde, psicólogos e cirurgiões ortopédicos, devem estar envolvidos na equipe interdisciplinar para avaliar este paciente (AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY, 2002).

A fisioterapia e terapia ocupacional contribuem para que o paciente possa continuar exercendo as atividades da vida diária, sendo este acompanhamento funcional iniciado no princípio da doença considerando seu potencial incapacitante (LAURINDO *et al*, 2002).

O condicionamento físico com exercícios, por exemplo, e o período de repouso, são importantes pois sabe-se que a degeneração articular da AR é maior quando o repouso é prolongado. Por isso, a estratégia terapêutica deverá contemplar os dois períodos, sendo o repouso sempre em posição funcional (LAURINDO *et al*, 2002).

2.3.4 Tratamento Medicamentoso

A farmacoterapia é o alicerce do tratamento, onde os sintomas devem ser tratados com a combinação de AINEs, corticosteróides e analgésicos narcóticos. Em adição a isso, DMARDs são utilizadas para influenciar na progressão da doença, pois estes medicamentos, que variam de agentes antimaláricos, sais de ouro a agentes quimioterápicos, são efetivos em retardar a taxa de progressão (OLLENDORF *et al*, 2002).

O tratamento medicamentoso da AR oferece alívio sintomático e deve afetar o delineamento do processo da doença, diminuindo a progressão do dano articular. Os objetivos são controlar os sintomas de dor nas articulações e inflamações, minimizar a perda de funções, tornar os pacientes móveis e independentes, reduzir a progressão do dano articular, negociar qualquer complicação extra-articular e manter os pacientes e cuidadores bem informados e satisfeitos (NICHOL, HARADA, 1999).

Geralmente envolve um tratamento sintomático com a combinação empírica de analgésicos - os salicilatos são mais baratos que os AINEs; mas os custos envolvidos com o tratamento dos efeitos colaterais dos salicilatos fazem com que ele se torne a alternativa mais custosa, AINEs, corticosteróides; e um grupo heterogêneo de medicamentos imunomoduladores, as DMARDs, dando alívio aos sintomas, suprimindo a inflamação e retardando a progressão do dano articular e inabilidade física (NICHOL, HARADA, 1999).

2.3.5 Tratamento Sintomático

- **Analgésicos:**

São utilizados para aliviar a dor relacionada a AR. Esta propriedade foi confirmada em revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados, que demonstrou que estes medicamentos produzem alívio da dor a curto prazo (PHAM, 2002).

- **Agentes Anti-Inflamatórios:**

Os AINEs foram introduzidos nos anos 1970 e 1980. Em 2000, constatou-se a existência de 18 medicamentos diferentes nesta classe aprovados pela *Food and Drug Administration (FDA)* para comercialização nos Estados Unidos (STRAUS, OFMAN, 2001).

São amplamente prescritos para o alívio da dor, inflamação e dureza (tonicidade) e são similares em termos de eficácia. Apesar disto, são notavelmente diferentes em termos de adesão do pacientes e incidência de eventos adversos, e aproximadamente 30 milhões de pessoas no mundo utilizam estes medicamentos diariamente (BURKE *et al*, 2001; PERIS *et al*, 2001).

Sua eficácia e segurança, em médio a longo prazo, são questionáveis pela toxicidade, que pode aumentar o número de hospitalizações e levar até a morte; sendo estes custos pequenos quando comparados aos com os medicamentos modificadores do curso da doença (MARCH, LAPSLEY, 2001).

Os numerosos eventos adversos incluem náuseas ou outros efeitos gastrointestinais. As análises econômicas para o custo da terapia da AR com AINEs devem incluir não somente o preço de aquisição do medicamento, mas também os custos da intolerância, incluindo a prevenção e tratamento destes eventos adversos tão bem como o gerenciamento dos eventos adversos sérios (HUNSCHE, CHANCELLOR, BRUCE, 2001).

A dose prescrita de AINE é um importante fator de risco, onde na artrite é típica uma progressão em direção a altas doses quando a dor piora com a progressão da doença. Sua quantidade é significativa, sendo o ibuprofeno associado a menos risco de problemas gastrointestinais, seguido do diclofenaco, naproxeno, indometacina, cetoprofeno e piroxicam (STRAUS, OFMAN, 2001; MOORE, 2002).

A maioria das avaliações econômicas destes medicamentos estão focadas em quantificar estes efeitos gastrointestinais e, para incorporar o custo do diagnóstico e tratamento destas complicações em uma certa estimativa de custos associados com a terapia dos AINEs, duas medidas são utilizadas: a somatória do custo de aquisição com os custos médicos diretos do tratamento das complicações, e custos iatrogênicos, que significa a somatória dividida pelo custo de aquisição (ex. um fator de custo iatrogênico de 1,5 significa que cada dólar gasto com AINEs, um adicional de US\$0,50 é gasto devido a suas complicações (STRAUS, OFMAN, 2001).

Os resultados dos custos totais com o uso destes medicamentos tem pouca relação com seu preço de aquisição, mas os custos iatrogênicos são uns dos mais importantes e determinantes nos custos totais (PERIS *et al*, 2001).

Um modelo de decisão analítico que comparou aceclofenaco com outros AINEs não demonstrou significância estatística, exceto com o piroxicam, com os custos de aquisição dos AINEs, sendo significantes as diferenças entre os custos iatrogênicos destes medicamentos, onde aceclofenaco 200mg/dia foi menor que os outros comparadores como diclofenaco 150mg/dia, indometacina 100mg/dia, naproxeno 1000mg/dia, tenoxicam 20mg/dia ou cetoprofeno 150mg/dia (PERIS *et al*, 2001).

Sabe-se que no Reino Unido existem aproximadamente 24 milhões de prescrições destes medicamentos por ano, onde 60% destas prescrições são para pacientes com idade superior a 60 anos (MOORE *et al*, 2004).

Os custos associados a estes eventos adversos no Reino Unido estão estimados entre US\$49,0 e US\$107,1 para cada paciente prescrito, sendo o

efeito total no sistema de saúde entre US\$254,0 milhões por ano a US\$561,5 (valor de 1999) milhões (MOORE *et al*, 2004).

Os inibidores seletivos da COX-2, celocoxibe e rofecoxibe, foram introduzidos em 1999 e substituíram os AINEs em algumas populações, sendo o celocoxibe avaliado através de um modelo melhor tolerado e seguro, frente aos AINEs para o tratamento da artrite, e responsável pela redução de risco de eventos adversos gastrointestinais (BURKE *et al*, 2001; SOLOMON, AVORN, 2003).

Um modelo realizado no Canadá comparou o custo médio por paciente, em um período de 6 meses, em seis tipos diferentes de tratamento para verificar complicações gastro-intestinais; indicou que o uso do celocoxibe pode resultar em evitar vários eventos adversos e seu custo incremental não impõem necessariamente, um impacto no orçamento total (ZABINSKI *et al*, 2001).

Enquanto melhoravam com mais segurança os efeitos gastrointestinais, outros efeitos colaterais potenciais merecem atenção como infarto agudo do miocárdio e outros eventos trombóticos cardiovasculares, hipertensão, doenças renais e reações de hipersensibilidade (SOLOMON, AVORN, 2003).

Foi desenhado modelo econômico para verificar a taxa de assunção dos agentes gastroprotetores usando modelos de custo-efetividade dos inibidores de COX-2, na qual foi demonstrado que sua taxa de uso é maior que os AINEs (COX, MOTHERAL, MAGER, 2003).

Outro modelo avaliou o potencial econômico do eterocoxibe e AINEs, concluindo que o eterocoxibe é a alternativa mais custo-efetiva para AR na perspectiva do serviço de saúde do Reino Unido (MOORE *et al*, 2004).

O uso das avaliações de HR-QOL nos AINEs é um balanço entre os eventos adversos no delineamento da doença, que compreendem os eventos adversos dos AINEs e os benefícios e eventos adversos dos medicamentos usados como profilaxia contra as complicações dos AINEs (NICHOL, HARADA, 1999).

Os médicos que estão cientes dos eventos adversos, tendem a caracterizar estes medicamentos como sendo fora de uso e de pouca eficácia. Já os pacientes dão grande valor para o alívio promovido por eles (NICHOL, HARADA, 1999).

- **Glicocorticóides:**

Em pacientes com AR ativa, os glicocorticóides podem reduzir as erosões ósseas e são freqüentemente utilizados no tratamento de dilatações agudas, ou para manutenção de tratamentos em pacientes resistentes as terapias tradicionais com DMARDs (BLUMENAUER *et al*, 2003; PISU *et al*, 2005).

Entretanto, estão ligados a sérios efeitos colaterais que são dose-dependentes. A perda óssea leva a fraturas osteoporóticas em 50% dos pacientes que usam este medicamento de forma crônica (BLUMENAUER *et al*, 2003; PISU *et al*, 2005).

Enquanto estes medicamentos são baratos e muito custo-efetivos, em pequeno à médio prazo, eles não levam a doença à remissão e seus custos gerados em função dos efeitos colaterais, fazem com que ele deixe de ser custo-efetivo ao longo do tempo (MARCH, LAPSLEY, 2001).

Seus custos em saúde associados, incluem tanto o preço de aquisição do medicamento como o resultados do seu potencial efeito gastrointestinal, onde um largo componente dos custos está associado aos eventos adversos. Assim, apesar do seu preço baixo comparado aos outros tratamentos da AR, os custos iatrogênicos são significantes no custo total do tratamento com estes medicamentos (PISU *et al*, 2005).

O uso dos glicocorticóides, mesmo em doses pequenas, resulta em comorbidades como osteoporose, osteonecrose, fraturas, cataratas, diabetes e outros efeitos. A intenção é usar a dose mínima necessária para um resultado efetivo (NICHOL, HARADA, 1999; QUINN, CONAGHAN, EMERY, 2001).

Em estudo comparando prednisolona oral 7,5mg por dia por dois anos, com placebo, ocorreu significativa taxa de redução da progressão radiográfica em

3 e 6 meses e os escores de incapacidade decresceram em 3, 6, 12 e 15 meses nos pacientes que utilizaram o medicamento (BLUMENAUER *et al*, 2003).

2.3.6 Drogas Modificadoras do Curso da Doença

Estes medicamentos podem ser classificados como convencionais e não convencionais (NURMOHAMED, DIJKMANS, 2005).

- **Convencionais**

Sais de Ouro:

Os compostos de ouro foram conhecidos como efetivos para AR desde 1945. Tem resposta incompleta e desenvolvimento de toxicidade, sendo utilizado por uma minoria de pacientes entre 3 a 5 anos. Além disso, 33% dos que utilizam este medicamento tem reações adversas (GABRIEL, COLY, MORELAND, 2001).

A auranofina concede um pequeno benefício na atividade da doença, modesto comparado aos outros DMARDs. Administrado na dose de 3mg oralmente duas vezes ao dia, comparado ao placebo em ensaio randomizado por 6 meses, demonstrou ser superior ao placebo na parte clínica, funcional e global na combinação dos escores (GABRIEL, COLYE, MORELAND, 2001; BLUMENAUER *et al*, 2003).

Antimaláricos:

Os antimaláricos tem sido utilizados para o tratamento da AR por muitas décadas. Seu uso demonstrou um significativo decréscimo na inflamação e rigidez das articulações com excelente tolerabilidade (GABRIEL, COLYE, MORELAND, 2001; SUAREZ-ALMAZOR *et al*, 2005;).

A hidroxicloroquina é efetiva, mas seu princípio de ação é geralmente lento (entre 3 a 6 meses). Causa toxicidade ocular e erupções maculopapulares (GABRIEL, COLYE, MORELAND, 2001).

Uma revisão sistemática, que demonstrou eficácia e toxicidade a curto-prazo destes medicamentos, concluiu que hidroxiclороquina parece ser eficaz para o tratamento da AR quando comparada ao placebo (SUAREZ-ALMAZOR, *et al*, 2005).

Penicilinas:

A penicilamina parece ser tão efetiva quanto azatioprina, desde que a dose seja aumentada gradualmente, levando alguns meses para aparecer a resposta. Os eventos adversos são mucocutâneos, toxicidade hematológica e renal e síndromes auto-imunes (GABRIEL, COLYE, MORELAND, 2001).

Um estudo duplo-cego placebo controlado, constatou que pacientes recebendo minociclina tiveram melhoras em vários fatores comparado ao placebo (BLUMENAUER *et al*, 2003).

Citotóxicos:

São utilizados os medicamentos citotóxicos como azatioprina e ciclosporina. A azatioprina traz benefícios clínicos contínuos, e quando comparada ao MTX em dois estudos, um retrospectivo e um prospectivo, sugere ser inferior (GABRIEL, COLYE, MORELAND, 2001).

É bem tolerada, mas traz sérios eventos adversos como mielossupressão, toxicidade gastrointestinal, hepatotoxicidade, pneumonites, erupções, malignidades e infecção (GABRIEL, COLYE, MORELAND, 2001).

Vários ensaios dizem ser a ciclosporina eficaz no tratamento da AR refratária, mas inclui toxicidades reversíveis e irreversíveis como doenças renais e hipertensão (GABRIEL, COLYE, MORELAND, 2001).

Já dados de QOL de 6 meses de ensaio randomizado comparou ciclosporina com placebo e concluiu, igualmente a outros estudos, melhora estatisticamente significativa nos escores de QOL com a ciclosporina (BLUMENAUER *et al*, 2003).

Ciclofosfamida:

Tem efeitos imunomodulatórios através da sulfapiridina, componente ativo nas doenças reumáticas. É administrada oralmente, com uma dose inicial de 500-1000mg/dia e dose de manutenção de 2000-3000mg/dia, duas ou três vezes ao dia (NURMOHAMED, DIJKMANS, 2005).

A ciclofosfamida é o principal agente alquilante indicado para uso no tratamento das doenças reumáticas, mas são raramente usados no tratamento da AR por serem altamente tóxicos (GABRIEL, COLYE, MORELAND, 2001).

Sulfassalazina:

A sulfassalazina é usada por mais de 50 anos, e 6 estudos demonstraram benefícios significantes comparados ao placebo; ressaltando que seus efeitos no estado de saúde geral e progressão radiológica não são claros, apesar de outras evidências demonstram que ela deve retardar a progressão radiográfica (GABRIEL, COLYE, MORELAND, 2001).

Aproximadamente 30% dos pacientes descontinuam o uso pelos efeitos adversos, que são reversíveis quando a medicação é interrompida, e tem aparentemente extensão inferior ao MTX (GABRIEL, COLYE, MORELAND, 2001; NURMOHAMED, DIJKMANS, 2005).

Os eventos adversos mais frequentes são os gastrointestinais (NURMOHAMED, DIJKMANS, 2005).

Foi feita uma meta-análise de ensaios randomizados publicados com o uso de SSZ em AR, que demonstrou significativa melhora na atividade da doença comparada ao placebo (WEINBLATT *et al*, 1999).

Outra meta-análise envolveu 110 estudos e demonstrou falta de eficácia de 47% para SSZ e 25% para MTX, retificando que sua combinação com MTX não tem diferenciação de eficácia superior à monoterapia (NURMOHAMED, DIJKMANS, 2005).

Na Europa ela é usada comumente como DMARD de escolha. Alguns estudos incorporaram o HR-QOL para investigar a eficácia das terapias combinadas; e Boers *et al* comparou SSZ, MTX e alta/baixa dose de prednisolona, com SSZ em monoterapia em 56 semanas. Concluiu que a terapia combinada melhora muito a atividade da doença e HR-QOL, que a SSZ sozinha (NICHOL, HARADA, 1999).

Metotrexato:

Este medicamento inibe a enzima diidrofolato redutase e outra enzima folato dependente, desse modo diminui a síntese de DNA, RNA e proteína. Esta inibição é acompanhada do acréscimo dos níveis de adenosina, que inibe a síntese das citocinas próinflamatórias, como TNF alfa e receptores de interleucinas 6 (IL-6) (NURMOHAMED, DIJKMANS, 2005).

Entre as DMARDs, ele tem sido a escolha dominante da terapia para tratar os pacientes com AR desde a última década, por sua eficácia e tolerabilidade superiores (CHOI, SEEGER, KUNTZ, 2002).

MTX tem sido usado para decrescer a inabilidade funcional e ser favorável no estado de saúde do paciente com AR em inúmeras coisas. É o DMARD mais popular e o que o paciente continua tomando por muito tempo. É demonstrada redução significativa na inabilidade em 3 meses, com aumento de melhora dramático em 9 meses (ORTENDAHL *et al*, 2002).

Pode ser administrado oralmente ou injetável, sendo administrado uma vez por semana, com uma dose inicial de 7,5mg indo até 25-30mg (NURMOHAMED, DIJKMANS, 2005).

Seus segmentos de tratamento, correntemente, tem a duração típica de 41 meses, e para o segmento total, com ou sem terapia adicional de 52 meses (ORTENDAHL *et al*, 2002).

Os ensaios clínicos recentes para os tratamentos da AR tem recrutado pacientes com base na história de tratamento, como sem uso de MTX ou MTX resistente. Os que nunca utilizaram tendem a ser aqueles com AR precoce e os

resistentes, aqueles que estão nos últimos estágios da doença (CHOI, SEEGER, KUNTZ, 2002).

Uma meta-análise de estudos que demonstraram eficácia até 15mg por semana em pacientes com AR refratária a outros tratamentos com DMARDs e confirmada em estudos placebo-controlados investigados com dosagens até 25mg por semana, mostrou que pacientes tratados com MTX tiveram uma redução de 39% nas dores articulares e 29% na rigidez das articulações, comparado com placebo (NURMOHAMED, DIJKMANS, 2005).

Os eventos adversos são raros com a terapia com MTX, destes eventos, os gastrointestinais são responsáveis por 50% e a literatura se contradiz a respeito da suplementação de ácido fólico para ajudar. (NURMOHAMED, DIJKMANS, 2005).

Ortiz *et al* são a favor da adição de suplemento de folato para suportar melhor as reações gastrointestinais (ORTIZ *et al*, 2005).

Metotrexato é a DMARD mais comum para AR nos Estados Unidos e sua eficácia a longo prazo tem sido estabelecida. Depois de 5 anos de tratamento, aproximadamente 50% dos pacientes tratados irão continuar recebendo MTX, comparado com 15 a 20% das outras DMARDs. A toxicidade aceitável é contornada pelo benefício clínico sustentado, com melhora na expectativa de vida da AR avançada (GABRIEL, COLYE, MORELAND, 2001).

Tugwell *et al* foram os primeiros a incluir medidas de HR-QOL em ensaio comparando MTX *versus* placebo em AR, onde demonstraram melhora nos resultados variando de 5 a 12% comparado com placebo.

Uma análise secundária utilizando medida de QOL para os tratamentos com MTX, leflunomida ou placebo por 52 semanas (60% com MTX a 15mg por semana e 40% a 7,5mg por semana), quando comparou MTX ao placebo teve a avaliação de saúde global do paciente e médico mais responsiva, com 1,55 e 1,44, respectivamente. Este fato demonstrou que MTX está associado a uma melhora na qualidade de vida do paciente estatisticamente significativa (BLUMENAUER *et al*, 2003).

Outro estudo demonstrou que a duração esperada do segmento terapêutico com MTX é influenciada por variáveis clínicas como inabilidade, dor e avaliação global, onde houve um aumento no uso do MTX e declínio dos escores de inabilidade, consistentes com o efeito positivo do DMARD. MTX subiu de 19% a 45% no período do estudo, enquanto a média de inabilidade declinou de 1,32 em 1988 a 1,25 em 1996 (ORTENDAHL *et al*, 2002).

Além disso, houve também melhora contínua com o uso do MTX até o quarto ano de tratamento, desde que a literatura geralmente suporta a resposta de semanas a poucos meses. Uma hipótese para esta máxima efetividade é que a dosagem do MTX foi sendo aumentada durante o tratamento (ORTENDAHL *et al*, 2002).

Leflunomida:

O medicamento leflunomida foi aprovado pelo FDA em 1998 e é efetivo não somente melhorando os sinais e sintomas da AR, mas também diminuindo a progressão da doença mensurada radiograficamente. Ensaios demonstram ter eficácia similar ao MTX, mas é menos tolerado que a sulfassalazina. Suas reações adversas como diarreia, erupções cutâneas, elevações de transaminases livres e outras, persistem por mais tempo pela maior meia-vida do medicamento (GABRIEL, COLYE, MORELAND, 2001; NURMOHAMED, DIJKMANS, 2005).

Tugwell *et al* demonstraram melhora estatisticamente significativa no QOL com leflunomida; e outro estudo comparando leflunomida a 20mg/dia com placebo, ou SSZ em 6 meses, concluiu melhora no QOL superior e mais rápido que a da SSZ (BLUMENAUER *et al*, 2003).

Este medicamento, como etanercepte e infliximabe, são promessas clínicas para pacientes que não respondem aos outros DMARDs como MTX, tendo os custos associados às terapias variado largamente. Em 2000, o custo diário da terapia estimado em um estudo onde 4069 pacientes foram analisados nos Estados Unidos, foi de US\$ 33,98 para etanercepte, US\$28,50 para infliximabe e US\$7,66 para leflunomida. Isto sugere que a terapia com leflunomida deva ser tentada antes do mais caro, os anti-TNF (OLLENDORF *et al*, 2002).

Desde novembro de 1999, leflunomida vem sendo avaliado pela Alemanha como opção adicional para o gerenciamento da AR, por retardar a progressão radiográfica da doença e melhorar a capacidade funcional tão bem como a HR-QOL dos pacientes (SCHADLICH *et al*, 2005).

Um estudo por modelo econômico analítico comparou o custo-efetividade e custo-utilidade da terapia seqüencial com DMARDs, com ou sem leflunomida, na Alemanha e demonstrou custo total de medicamentos para os primeiros 6 meses entre €355 (cloroquina/hidroxicloroquina) e €1097 (leflunomida). Para MTX, SSZ, cloroquina/hidroxicloroquina o preço de aquisição contabilizou menos da metade do custo total do tratamento, ao contrário do leflunomida, ouro intramuscular e azatioprina, que variou entre 55% e 72% dos custos totais. Isto demonstra que preço de aquisição do medicamento que aumenta o custo do tratamento com leflunomida (MAETZEL *et al*, 2002; SCHADLICH *et al*, 2005;).

Esta análise revelou razão entre média dos custos indiretos para diretos, de 3:1, se incluídos custos relatados com medicamentos. Onde a média dos custos diretos totais (valor 1998-2001) por paciente por ano (medicamentos, monitorização e tratamento de eventos adversos) foi maior para ouro intramuscular €2106, seguida de leflunomida €2010, azatioprina €1878, sulfassalazina €1190, MTX oral €708 e menor hidroxicloroquina / cloroquina €684. O custo médio da doença (valores 1998), excluindo custos com medicamentos chegaram a €17.868 por paciente com AR por ano (SCHADLICH *et al*, 2005).

- **Agentes Biológicos não Convencionais**

Um importante avanço no tratamento da AR é a indução de terapias que tem como alvo o processo inflamatório específico da doença. A inibição do TNF alfa demonstrou ser um mecanismo rápido e efetivo para controlar a atividade da doença, mas seus dados de segurança ainda não estão completamente avaliados (GABRIEL, COLYE, MORELAND, 2001; NURMOHAMED, DIJKMANS, 2005).

Os anti-TNF são medicamentos anti-inflamatórios potentes, com princípio do efeito rápido em relação aos DMARDs tradicionais. Tem propriedades imunomodulatórias, antiproliferativas e antiinflamatórias. Ensaios indicam que ele é superior ao placebo a 6 e 12 meses de tratamento e tem uma eficácia similar que a SSZ e o MTX, e um princípio mais rápido de ação (NURMOHAMED, DIJKMANS, 2005).

São três, infliximabe, etanercepte e adalimumabe; também uma outra citoquina importante na AR é antagonista de interleucina 1 (IL-1), o anakira. É um antagonista do receptor humano IL-1 e tem lugar intermediário entre MTX e anti-TNFs, com respeito à eficácia (NURMOHAMED, DIJKMANS, 2005).

Em análise de comparação indireta, os três anti-TNF tiveram eficácia similar quando adicionados ao MTX no tratamento de pacientes com a doença ativa (HOCHBERG *et al*, 2003).

Um estudo que comparou infliximabe, etanercepte e MTX descrevendo as características dos pacientes e verificando adesão ao tratamento, concluiu que esta é maior com infliximabe, entretanto menos pacientes mudam a dosagem do medicamento com etanercepte, sendo o custo do infliximabe menor que esperado baseado em prognósticos prévios, igualando com um aumento de 37% na dosagem (HARLEY, FRYTAK, TANDON, 2003).

Etanercepte:

O etanercepte foi o primeiro agente aprovado para o tratamento da AR (GABRIEL, COLYE, MORELAND, 2001).

Consiste em dois receptores humanos TNF alfa ligados e firmam circulando tão bem quanto moléculas de células amarradas de TNF alfa. É administrado via subcutânea duas vezes por semana e aprovado para uso em monoterapia ou combinado com MTX (GENOVESE *et al*, 2002; NURMOHAMED, DIJKMANS, 2005).

É uma DMARD potente com favorável toxicidade, e com benefícios clínicos que parecem se manter num período de longo termo. É aprovado para uso em pacientes que não obtiveram resposta com outros DMARDs, com 1 ano ou mais, e diminui a progressão da doença quando administrado precocemente, podendo ser superior ao MTX em termos de eficácia e tolerabilidade (GABRIEL, COLYE, MORELAND, 2001).

Eventos adversos freqüentes são infecções no trato respiratório e outros (NURMOHAMED, DIJKMANS, 2005).

Sua eficácia foi confirmada em ensaio que demonstrou, após 6 meses de tratamento, uma resposta de ACR20 em 59% com 25mg duas vezes por semana, comparada a 11% dos que receberam placebo e ACR70 de 15% comparado à 1%, respectivamente (NURMOHAMED, DIJKMANS, 2005).

O primeiro ensaio que o combinou etanercepte ao MTX, em pacientes com duração média de doença de 13 anos que não responderam ao MTX, demonstrou que a sua adição resultou em melhora clínica rápida e sustentada. Em 6 meses, 71% dos pacientes tratados com a combinação tiveram critérios de resposta do ACR20, *versus* 27% dos pacientes com placebo mais MTX, ARC50 foi 39% para 3%, e ACR70 15% para 0% (WEINBLATT *et al*, 1999; NURMOHAMED, DIJKMANS, 2005).

Outro ensaio similar, MTX (mais de 20mg/semana) com AR precoce e o tratamento com etanercepte 25mg, duas vezes por semana por 3 anos, resultou em benefício substancial com 76% de taxa de resposta de ACR20, sendo similar para 4 anos (NURMOHAMED, DIJKMANS, 2005).

Quando comparado em 10 e 25mg duas vezes por semana com placebo para verificar dados de QOL em 6 meses, ambas as doses levaram à melhora significativa em 3 e 6 meses contra o placebo, apesar do etanercepte 25mg também ter demonstrado melhora significativa em 1 mês (BLUMENAUER, *et al*, 2003).

Estudo de 1 ano comparou etanercepte, com ou sem MTX, *versus* MTX sozinho. O escore de ACR20 foi 85% para os pacientes com etanercepte mais MTX, 76% com etanercepte só e 75% com MTX só. ACR50 foi 69%, 48% e 43%, respectivamente; e ACR70 foi 43%, 24% e 19%, respectivamente. A redução da progressão radiográfica foi 80% para combinação, 68% do etanercepte sozinho contra 57% para pacientes com MTX (NURMOHAMED, DIJKMANS, 2005).

Quando comparados custos totais associados as estratégias de administração dele e infliximabe em modelo analítico na Holanda, foi concluído que etanercepte comparado ao infliximabe, por uma perspectiva de saúde econômica e orçamentária, teve custos totais substancialmente menores, quando a eficácia foi assumida como equivalente (NUIJTEN *et al*, 2001).

Infliximabe:

Foi o primeiro agente anti-TNF investigado para AR. É um anticorpo anti-TNF alfa químico (rato/humano) monoclonal, administrado endovenoso e, após a primeira infusão, é administrado na 2, 6 e a cada 8 semanas (NURMOHAMED, DIJKMANS, 2005).

Ensaio comprovaram eficácia e tolerabilidade do infliximabe no tratamento das DMARDs em AR refratária em monoterapia e em combinação com o MTX. Indicam que a infusão endovenosa reduz sinais e sintomas da AR e melhora a capacidade funcional, diminuindo a progressão radiográfica da doença quando comparado ao placebo (GABRIEL, COLYE, MORELAND, 2001).

Tem múltiplos efeitos, incluindo redução de mediadores antiinflamatórios, e os eventos adversos comuns são infecções respiratórias e no trato urinário, dores de cabeça, febre, e outras. Estes foram identificados em ensaios clínicos, o que pode ser diferente quando falamos na prática clínica. Estudos preliminares demonstram uma tendência de taxa de infecção, como tuberculose, maior com altas doses de medicamento. Não foram encontradas evidências da relação deste medicamento com a insuficiência cardíaca em alguns pacientes (NURMOHAMED, DIJKMANS, 2005).

Em ensaio randomizado em 73 pacientes com AR persistente, ele foi associado com princípio rápido de eficácia, com resposta em 4 semanas em 79% dos pacientes recebendo alta dose (10mg/Kg), comparado com 8% dos pacientes com placebo. Anticorpos foram encontrados em 40% dos pacientes e o MTX foi adicionado em ensaios clínicos posteriores para redução da formação destes anticorpos (NURMOHAMED, DIJKMANS, 2005).

Já no ensaio subsequente, infliximabe foi administrado nas doses de 1, 3 e 10mg/Kg, com ou sem MTX semanal. Benefícios clínicos significantes foram vistos em todas as doses, com respostas superiores à 55% na semana 26, em pacientes que receberam a combinação e 35% nos tratados somente com MTX, demonstrando que a administração do MTX prolonga a duração da resposta do infliximabe (NURMOHAMED, DIJKMANS, 2005).

Depois de 102 semanas de terapia, juntamente com MTX, foi encontrada melhora clínica significativa e relevante nas funções físicas e qualidade de vida do paciente, acompanhado de inibição do dano radiográfico progressivo e melhora sustentada dos sinais e sintomas em pacientes que tinham resposta incompleta a MTX (MAINI *et al*, 2004).

Baseado em resultados preliminares destes estudos, pode-se concluir que infliximabe mais MTX é mais efetivo que MTX (mais de 20mg/semana) na prevenção da destruição articular e inabilidade (NURMOHAMED, DIJKMANS, 2005).

Adalimumabe:

É uma imunoglobulina humana (Ig) anticorpo G1 com administração subcutânea a cada 2 semanas. É um anticorpo anti-TNF completamente humano (NURMOHAMED, DIJKMANS, 2005).

Não houve evidência de progressão radiográfica no ensaio conduzido por um ano com adalimumabe, e os eventos adversos mais comuns são infecções respiratórias, dor de cabeça, erupção, infecção no trato urinário e hipertensão (EMERY, 2004; NURMOHAMED, DIJKMANS, 2005).

Ensaio clínico randomizado encontraram eficácia contra placebo em dose de 40mg para ACR20 e 70 de 65% e 24%, respectivamente, comprado ao placebo de 13% e 3%, respectivamente. Todos quatro estudos demonstram eficácia do adalimumabe em pacientes com a doença ativa e concluem que ele, uma vez a cada duas semanas, com MTX é mais efetivo que 40mg ou 80mg uma vez a cada duas semanas sozinho (WEINBLATT *et al*, 2003; NURMOHAMED, DIJKMANS, 2005).

Também levou a melhora significativa nos índices de inabilidade na HAQ, sugerindo que sua adição ao tratamento com MTX melhora a capacidade funcional e reduz a inabilidade em 6 meses ou menos. As mudanças observadas no questionário SF-36 reforçam a melhora na HR-QOL (WEINBLATT *et al*, 2003).

Anakira:

É um antagonista receptor IL-1 com as mesmas propriedades biológicas do agonista receptor humano IL-1. É administrado por injeção subcutânea (NURMOHAMED, DIJKMANS, 2005).

Estudos investigaram doses de 2,5 a 150mg e de 0,04 a 2mg/Kg. Assim foi demonstrado taxa de ACR20, em 6 meses de 100mg uma vez ao dia combinado ao MTX de 38% contra, 22% do placebo, e ACR70 de 6% e 2%, respectivamente (NURMOHAMED, DIJKMANS, 2005).

Um estudo controlado para investigação de segurança demonstrou eventos adversos como eritema, esquimoses, infecção e dores (NURMOHAMED, DIJKMANS, 2005).

Os anti-TNF tem um rápido princípio de ação comparados aos tradicionais DMARDs com eficácia superior comparados ao MTX em pacientes com a doença já estabelecida ou precoce e aparentam inibir a progressão radiológica em maior extensão. Anakira demonstra ser o menos eficaz de acordo com as respostas de ACR (NURMOHAMED, DIJKMANS, 2005).

Terapia Combinada

O objetivo do tratamento da AR de tratar os pacientes precocemente e agressivamente tem aumentado o interesse na terapia combinada com duas ou mais DMARDs (GABRIEL, COLYE, MORELAND, 2001).

Várias combinações de terapias com DMARDs provaram ser mais efetivas que a monoterapia, entretanto, até agora, ainda não foram largamente adotadas (NURMOHAMED, DIJKMANS, 2005).

Estudos demonstraram maior efeito do etanercepte sobre o MTX na diminuição da progressão radiográfica, mas ambos foram efetivas. No *Anti-TNF Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy* (ATTRACT), a adição do infliximabe ao MTX em pacientes sem resposta ou com resposta parcial ao MTX resultou em não progressão radiográfica em tempo de 54 semanas de tratamento (EMERY, 2004).

Infliximabe e MTX em combinação produzem uma grande melhora em termos de qualidade de vida, melhor que MTX com placebo para todos os grupos tratados com infliximabe em ensaio, exceto um que recebeu infliximabe 3mg/Kg cada 8 semanas. Há sugestões que infliximabe e MTX 12,5mg/semana pode melhorar QOL em pacientes com AR refratária (BLUMENAUER *et al*, 2003).

Cinco ensaios comparativos investigaram a combinação de MTX e SSZ. Um deles indicou tripla comparação com hidroxicloroquina e foi mais efetiva que MTX em monoterapia ou SSZ mais hidroxicloroquina. Outra não viu diferença na eficácia de sulfassalazina em monoterapia, MTX em monoterapia e

sua combinação. Foi verificada maior eficácia a favor da combinação SSZ e MTX em outro ensaio (NURMOHAMED, DIJKMANS, 2005).

A terapia “*step-down*” (passos para baixo) foi estudada em dois ensaios, onde um demonstrou taxa de remissão após dois anos duas vezes maior no grupo da terapia combinada (SSZ, MTX, hidroxicloroquina e baixa dose de prednisolona) sobre a SSZ sozinha. Este resultado de melhora se repetiu na comparação da combinação de SSZ, prednisolona e MTX *versus* SSZ em monoterapia (NURMOHAMED, DIJKMANS, 2005).

Uma investigação de classificação aberta com MTX mais leflunomida demonstrou que a combinação é bem tolerada e eficaz para 53% dos pacientes. Foi conduzido estudo com pacientes que tinham resposta parcial ao MTX utilizando leflunomida 100mg/dia por dois dias seguido de 10mg/dia, dose esta que pode ser aumentada à 20mg/dia em casos de pacientes com doença ativa persistente, ou placebo, e a resposta de ACR20 foi 46% para os pacientes tratados com leflunomida e 20% placebo, já ACR70 foi 10% e 2%, respectivamente (NURMOHAMED, DIJKMANS, 2005).

Quando estudada a eficácia da terapia tripla com DMARDs (MTX+SSZ+hidroxicloroquina) *versus* monoterapia com MTX *versus* SSZ mais hidroxicloroquina, por dois anos, foi concluído que a tripla terapia combinada foi significativamente melhor que as outras opções (NICHOL, HARADA, 1999).

Isto foi confirmado por revisão sistemática que analisou a terapia combinada em AR e concluiu que, além da tripla terapia (SSZ, MTX e hidroxicloroquina) ser clinicamente melhor que seus componentes, os pacientes com a doença precoce na terapia de passo “*step-down*” (passos para baixo), que inclui corticosteróides, conduz ao aumento de eficácia a uma toxicidade baixa ou aceitável e que, em pacientes tardios, ciclosporina teve uma resposta subótima ao MTX (VERHOEVEN, BOERS, TUGWELL, 1998).

O ensaio clínico duplo cego de 52 semanas com pacientes com AR (TEMPO), que comparou pacientes que receberam etanercepte 25mg duas vezes por semana, MTX 20mg por semana ou a terapia combinada concluiu que esta

melhora a função, QOL e a satisfação do paciente significativamente mais do que a monoterapia (VAN DER HEIJDE *et al*, 2006).

2.4 Análise Econômica e Farmacoeconomia

2.4.1 Conceitos

A socioeconomia, uma nova área da economia, teve seu desenvolvimento acelerado com o objetivo de estabelecer prioridades no gasto sanitário e racionalizar a aplicação dos recursos disponíveis frente à imensa necessidade de desenvolvimento de programas na área de saúde (ZANINI *et al*, 2006).

Um desses ramos aplica seus conceitos à área da saúde, sendo denominado socioeconomia em saúde, ou mais simplesmente economia da saúde. Desta forma, a avaliação econômica, aplicada há mais de 50 anos em diversos tipos de procedimentos empresariais, começou a ser aplicada também na área da saúde com o intuito de maximizar o bem-estar social e assessorar o planejamento de investimentos em setores públicos (ZANINI *et al*, 2006).

A avaliação econômica é uma análise comparativa de alternativas em seu processo de ação em termos de ambos os custos e conseqüências. Portanto, as tarefas básicas de qualquer avaliação econômica são identificar, medir, valorizar e comparar os custos e conseqüências das alternativas a serem consideradas (DRUMMOND *et al*, 1998).

Este vínculo dos custos e conseqüências, os quais permitem a nós alcançarmos nossos objetivos, é um dos aspectos que caracterizam a avaliação econômica; o outro procura identificar o critério que será útil em decidir entre diferentes utilidades para recursos escassos. É importante, simplificadamente, pois recursos, pessoas, tempo, facilidades, equipamentos e tecnologia são escassos (DRUMMOND *et al*, 1998).

Os custos e as consequências precisam estar em unidades comuns e usar numerador (ex: número total de dólares gastos no cuidado de saúde resultado da intervenção) e denominador apropriado para ser metodologicamente válidas e comparáveis objetivando acrescentar seu valor para médicos e tomadores de decisão na avaliação de novas terapias (efetividade de saúde líquida) (EMERY, 2004).

Na estimativa numérica dos custos, alguns fatores econômicos são importantes e devem ser incorporados nas análises, tais como preços de mercado, inflação, depreciação de bens e “valor oportunista”. Lembrando que o preço de mercado ou valor cobrado por uma prestação de serviço não reflete, necessariamente o custo real da intervenção: é apenas um de seus componentes (POLANEZYK, RIBEIRO, 1998).

Os tipos de custo dentro das avaliações econômicas são divididos em diretos, que são aqueles onde há desembolso imediato de dinheiro (ex: medicamentos), indiretos, onde não há o desembolso direto mas sim a perda de ganhos (ex: perda de renda) e intangível, que é o mais difícil de ser mensurado pois envolve a dor, o sofrimento do paciente (DRUMMOND *et al*, 1998; ZANINI *et al* 2006).

Já as consequências podem ser mensuradas de forma econômica, na forma clínica e na forma humanística, e, de acordo com cada uma delas é que se determina o tipo de avaliação a ser feita (DRUMMOND *et al*, 1998; ZANINI *et al*, 2006).

Estas avaliações comparam intervenções com outras intervenções, ou cuidado usual em uma específica população de pacientes. Se a intervenção demonstra melhores resultados e um custo menor, é chamada de “dominante”. Mas, na maioria das vezes, são usadas para avaliar as intervenções que produzem o melhor resultado de saúde, mas também maior custo. São caminhos para analisar o câmbio entre adicionais recursos e gastos e melhora de resposta clínica (TELLA, FEINGLASS, CHANG, 2003).

A farmacoeconomia é a aplicação de métodos de avaliação econômica para medicamentos e serviços farmacêuticos. Sob o ponto de vista social ela tem

por objetivo a otimização do uso de recursos sem prejuízo da qualidade do tratamento medicamentoso (DRUMMOND *et al*, 1998; ZANINI *et al*, 2006;).

Para distinguirmos as características das avaliações nos cuidados de saúde deveremos responder a duas questões, conforme quadro a seguir:

Figura 2. Classificação das avaliações econômicas em saúde.

Estão sendo considerados todos os custos e consequências das alternativas?			
Existe comparação entre duas, ou mais, alternativas	NÃO		SIM
	Examinar somente as consequências	Examinar somente os custos	
	1 - AVALIAÇÃO PARCIAL		2 - AVALIAÇÃO PARCIAL
	A	B	Descrição de custos e consequências
	Descrição de consequências	Descrição de custos	
	3 - AVALIAÇÃO PARCIAL		4 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA COMPLETA
SIM	A	B	Análise de custo - minimização
	Avaliação de eficácia ou efetividade	Análise de custo	Análise de custo - efetividade
			Análise de custo - utilidade
			Análise de custo - benefício

(DRUMMOND *et al*, 1998).

A classificação de uma avaliação econômica parcial não implica em dizer que um estudo com estas características não seja importante, pois ele deve representar estágios intermediários importantes para o entendimento dos custos e consequências dos serviços de saúde ou programas. Ela não nos permite responder questões de eficiência. Para isto, nós precisamos das técnicas de análise de avaliação econômica total (célula 4 da figura acima) (DRUMMOND *et al*, 1998).

A metodologia analítica dos diversos tipos de avaliações devem ser idênticas, como na análise de custo da doença, que descreve todos os custos associados com a doença e identifica as áreas de maior peso. Esta análise, apesar de não ser comparativa, gera informações para planejadores de serviços de saúde ou alvos de intervenções, mas não informam decisões na escolha de terapia e não são lincadas aos resultados (MARCH, LAPSLEY, 2001; TELLA, FEINGLASS, CHANG, 2003).

Dentre as análises existentes, a análise de custo-efetividade (ACE) mensura o custo gerado por uma terapia específica para produzir um ganho específico (em unidades naturais), mensura custos em termos de uma medida clínica e resultados diretamente quantificáveis, como custo por paciente que alcançou o critério de ACR de 50%, ou custo por erosão prevenida (MARCH, LAPSLEY, 2001; EMERY, 2004).

Na análise de custo-benefício (ACB) ambos custos e benefícios potenciais são expressados em termos monetários. Estima-se o programa ou intervenção traz um benefício global para a sociedade (TUGWELL, 2000; MARCH, LAPSLEY, 2001; EMERY, 2004).

Ela foi desenvolvida para ajudar tomadores de decisão governamentais a terem dados relevantes para regulamentação e decisões de investimento. Por expressar custos e benefícios em termos monetários, pode ser mais amplamente aplicada que ACE (TELLA, FEINGLASS, CHANG, 2003).

Já a análise de custo-utilidade (ACU), mensura o custo em relação ao resultado expresso em termos de qualidade de vida (*utility*) e incorpora a percepção do paciente em qualidade de vida ou valores de utilidade. É mensurado em uma escala de 0 = pior estado de saúde ou morte a 1 = plena saúde e qualidade de vida. Os anos de vida ajustados com qualidade (QALY) é a medida preferida (MARCH, LAPSLEY, 2001; TELLA, FEINGLASS, CHANG, 2003; EMERY, 2004).

A análise de impacto de orçamento é complementar a avaliação econômica de saúde. Apesar dos dois tipos de análise usarem dados similares, seu foco e ênfases são diferentes. Uma avaliação econômica irá tipicamente acessar o “valor do dinheiro”, enquanto a análise de impacto irá acessar a disponibilidade e ensaios relacionados para financiar o serviço (SORENSES, ANDERSEN, 2005).

A avaliação econômica é tipicamente conduzida com uma perspectiva a longo prazo, enquanto a análise de impacto pode aplicar uma perspectiva de tempo estreita e focar primeiramente nas consequências financeiras para o serviço de cuidados de saúde (SORENSES, ANDERSEN, 2005).

Tomadores de decisão tem dito que para uma informação farmacoeconômica ser útil ela deve, entre outras coisas, incluir comparações frente-a-frente com comparadores relevantes, e consistente com dados confiáveis. Isto é praticamente impossível, pois quando produtos estão sendo lançados no mercado teremos somente dados de ensaios clínicos, por exemplo (COX, MOTHERAL, MAGER, 2003).

Para prover este decisor com informações que desejam, os pesquisadores usam técnicas de análise de decisão através do desenvolvimento de modelos econômicos, fiando-se nos melhores dados disponíveis para as necessidades do modelo. Quando não existem dados disponíveis, opiniões de experts e consensos são sempre utilizados para obtenção de estimativas (COX, MOTHERAL, MAGER, 2003).

Entre outros, existe o modelo de Markov, que é um modelo matemático aplicado à análise tendencial ou prospectiva do desenvolvimento tecnológico, como instrumento de cálculo para que um fato ocorra. Para isso se utilizam dois fatores probabilísticos: a sequência dos fatos e o tempo transcorrido entre eventos sucessivos; isto é, a transição de estados e tempo de permanência no estado (STEWART, 1994).

A progressão de doenças crônicas, como a AR, é geralmente delineada utilizando este modelo. O desenvolvimento da doença é representado por transições entre as etapas em intervalos definidos (ciclos) (KOBELT *et al*, 2005).

O foco principal no desenvolvimento de um modelo econômico em saúde é considerar todas as necessidades das partes envolvidas no sistema de saúde o paciente, o fabricante do medicamento, o pagador e o provedor – na criação deste, que deve ser de fácil entendimento, além de ter a flexibilidade e a complexidade necessária para fornecer resultados clinicamente importantes, que poderão ser usados em um grande número de processos nas tomadas de decisão (DRUMMOND, 2000).

Dentro destes contextos, os medicamentos desempenham um papel crucial no tratamento e salvamento dos pacientes, representando parcela importante dos investimentos em saúde (ZANINI *et al*, 2006).

Estes estudos, dadas as atuais pressões financeiras sobre a assistência médica, devem ter a capacidade de demonstrar eficácia de intervenções medicamentosas, que é um fator crucial na determinação da aceitabilidade de uma nova terapia (TUGWELL,, 2000).

Assim, usando os resultados de avaliações farmacoeconômicas, que é um tipo de avaliação econômica, avaliamos eficiência – a relação entre consequências e custos (DRUMMOND *et al*, 1998).

2.4.2 Análise Econômica em Artrite Reumatóide

Devido ao fardo econômico da AR, o alto custo total de seu tratamento e a natureza crônica da doença, as avaliações econômicas dos benefícios dos diversos agentes utilizados para tratá-la podem ser muito úteis na determinação da alocação ótima de recursos e estão virando rotina no planejamento de estudos (TUGWELL, 2000; MERKESDAL *et al*, 2001).

Para ajudar a criar padrões comuns para avaliações econômicas em AR e métodos analíticos, para facilitar comparações através de noções do valor potencial das intervenções clínicas visando garantir sua validade e comparabilidade, a OMERACT fez um número específico de recomendações para conduzir investigações econômicas em AR. São elas:

- A perspectiva da análise – social – deve estar incluída em todos estudos; contudo, outras (ex. organizações de saúde) devem ser necessárias em algumas circunstâncias;
- Comparação da(s) intervenção(ões) com a prática corrente;
- Os custos, ambos diretos e indiretos, dos recursos consumidos;
- Medida de efetividade ótima – com avaliação sistemática resumindo resultados de eficácia de todas evidências relevantes;
- Dados retirados de um único ensaio clínico não são recomendados;
- Dados observacionais da população base e meta-análises devem ser adicionados aos dados clínicos;

- Critérios de resposta apropriados incluindo ACR e Liga Européia de Associação de Reumatologia;
- Usar anos de vida ajustados com qualidade (QALYs) na análise de custo-utilidade;
- Desconto dos custos e resultados de saúde quando ocorrem em tempos diferentes (mais ou menos 3% ao ano);
- Comparação do custo-efetividade ou custo-utilidade incremental da intervenção com a prática corrente;
- Usar análise de sensibilidade com uma variável ou múltiplas variáveis para dar robustez ao resultado encontrado; e
- Identificar possíveis tendências e dúvidas (ex: no desenho do modelo) (TUGWELL, 2000; FAUTREL, GUILLEMIN, 2002; HOCHBERG *et al*, 2002; EMERY, 2004).

Seguindo estas regras, eles vem trabalhando publicando vários artigos editoriais sobre avaliações econômicas em reumatologia, pois a qualidade metodológica é crucial quando o estudo vai ser utilizado pelos tomadores de decisão (ex: quando colocar o medicamento no formulário nacional, regional ou de hospital) (GABRIEL, TUGWELL, DRUMMOND, 2002; HOCHBERG *et al*, 2002; EMERY, 2004).

A perspectiva social da análise é importante para avaliar o impacto sócio-econômico e acrescentá-lo à conta de futuros serviços de cuidado de saúde. As análises conduzidas em reumatologia devem ser feitas por esta perspectiva, que incorpora todos custos e benefícios independentemente de quem são os benefícios (ALBERS *et al*, 1999; TELLA, FEINGLASS, CHANG, 2003;).

Para pacientes com AR, avaliações econômicas baseadas em estudos clínicos ou observacionais tem algumas diferenças aparentes, que devem ser reconsideradas diante do tempo de edição das medidas dos pacientes e seus grupos na contagem (BRENNAN, BANSBACK, 2004).

Neste caso, os custos diretos incluem pagamentos atuais que são feitos, como custos médicos e não médicos, custo do tratamento, hospital, transporte, procedimentos laboratoriais e radiológicos, medicamentos, tempo do paciente e acompanhante, reabilitação e cuidados de enfermagem (TUGWELL, 2000; LUBECK, 2001; MARCH, LAPSLEY, 2001; EMERY, 2004).

Os indiretos, são tempo de perda de trabalho para pacientes e cuidadores, perda de produtividade pela mortalidade prematura, mudança de salário, custos de mudança na casa para pacientes com perda de mobilidade, equipamentos especiais, cuidados de babás para crianças e domésticas, redução de objetivos educacionais e restrição de oportunidades profissionais (TUGWELL, 2000; LUBECK, 2001; MARCH, LAPSLEY, 2001; EMERY, 2004; KVIEN, 2004).

E os intangíveis (psicosociais), onde existe perda de qualidade de vida dos pacientes, familiares e amigos, como dor, inabilidade, perda de auto-estima, depressão, ansiedade e impacto nos relacionamentos (TUGWELL, 2000; MARCH, LAPSLEY, 2001; EMERY, 2004; KVIEN, 2004).

Uma revisão de literatura demonstrou que as taxações de custo nas avaliações econômicas em AR são muito pouco homogêneas e há forte necessidade de padronizar seus componentes de custo relevantes. Foi elaborada uma matriz com 19 custos dominantes que podem ser utilizados como categorias preliminares (MERKESDAL *et al*, 2001).

Tabela 2. Matriz de 19 custos dominantes que podem ser utilizados para categorizar análises econômicas em Artrite reumatóide

1.	Custos Diretos com Cuidados de Saúde
1.1.	Pacientes Ambulatoriais
1.1.1.	Visitas à médicos
1.1.2.	Cirurgias ambulatoriais
1.1.3.	Visitas de emergência domiciliares
1.1.4.	Serviços como psicoterapeutas, terapeutas ocupacionais, assistentes sociais, fisioterapeutas
1.1.5.	Medicamentos
1.1.6.	Procedimentos diagnósticos/terapêuticos e testes
1.1.7.	Planos e auxílios
1.2.	Custos Hospitalares
1.2.1.	Procedimentos hospitalares (sem cirurgia)
1.2.2.	Procedimentos hospitalares (cirurgias)
1.2.3.	Reabilitação, home-care
2.	Outros Custos Diretos
2.1.	Transporte
2.2.	Serviços de saúde em casa
2.3.	Alteração de Casa
2.4.	Equipamento médico
2.5.	Terapias alternativas
2.6.	Tempo do paciente
3.	Custos de Produtividade
3.1.	Perda de produtividade em pacientes empregados
3.2.	Custos de oportunidade (perda de produtividade devido ao tempo gasto do cuidador)
3.3.	Perda de salário

(MERKESDAL *et al*, 2001).

Além disso, são preconizados alguns dados necessários para estimar o custo-efetividade de um tratamento em AR, como:

- o total de casos de incidência e prevalência de pacientes com AR na população alvo;
- a proporção de quem é mais provável ao benefício (ex. doença mais severa ou progressiva, ou que tenha falhado na terapia *Standard*);
- a segurança;
- o perfil de efeitos colaterais e associação com uso de recursos de cuidados de saúde;
- o custo dos medicamentos e outras intervenções; e

- o custo de administração, como agulhas, educação do paciente e suporte (MARCH, LAPSLEY, 2001).

O custo salvo potencial ou benefícios nestes casos são:

- prevenção de incapacidade;
- redução do nível da dor;
- manutenção da qualidade de vida;
- redução de necessidades analgésicas;
- preservação de emprego, atividades domésticas e produtividade; e
- redução de substituição articular e outras cirurgias ortopédicas (MARCH, LAPSLEY, 2001).

Nos tratamentos para AR, as ACE e ACU são mais comuns. O governo e outros provedores dos cuidados de saúde estão solicitando a ACE com os tratamentos e fazendo com que sua demanda aumente, e tem sido também de interesse dos novos, efetivos e caros agentes biológicos. Já a ACB é mais controversa e menos comum, desde que necessita que as consequências do tratamento sejam expressas em termos monetários. Contudo, métodos de “disposição de pagar”, a disponibilidade de dinheiro máxima que uma pessoa está disposta a pagar para receber benefícios e evitar custos, para avaliação dos benefícios tem sido defendidos (MARCH, LAPSLEY, 2001; TELLA, FEINGLASS, CHANG, 2003; EMERY, 2004).

O custo anual dos medicamentos anti-TNF tem de ser muito considerados. A dose inicial recomendada para infliximabe é 3mg/Kg, seguido de induções adicionais 2 e 6 semanas após a infusão inicial, e depois manter a infusão a cada 8 semanas conseqüentemente. Entretanto, se este paciente tiver uma resposta incompleta a dose pode ser elevada a até 10 mg/Kg e/ou sempre a cada 4 semanas. Conseqüentemente, baseado no preço médio de venda da terapia, seu custo anual varia de US\$11.000 a US\$63.000 para um paciente de 70 Kg. A dose recomendada do etanercepte é 25mg duas vezes por semana,

tem um custo anual aproximado de US\$17.000 (HARLEY, FRYTAK, TANDON, 2003).

Diante destes fatos, a maior confiança e evidência econômica clinicamente representativa será gerada pela combinação de vários estudos randomizados de curto-prazo, possivelmente com uma variedade clínica de pontos finais, extensões de classificação aberta, estudos prospectivos observacionais de longo prazo, revisões sistemáticas e informações epidemiológicas e econômicas (EMERY, 2004).

Enquanto dados econômicos demonstram tendências médias entre populações que geram algumas direções ao prescritor, a opção mais custo-efetiva para um paciente individual não pode ser sabida precisamente (EMERY, 2004).

Existe sim a habilidade em demonstrar benefícios sociais positivos e custo-efetividade das intervenções terapêuticas em AR, que é criticamente importante influenciando decisões, englobando o total dos custos envolvendo os mais caros, mas mais efetivos; novas terapias estão colocadas onde há restrições nas provisões dos cuidados de saúde, que estão centralmente fundadas por seguros médicos ou organizações *managed care* (EMERY, 2004).

2.4.3 Impacto Econômico da Artrite Reumatóide

Questões econômicas são agora prática central na medicina, e a reumatologia não é exceção. Dados recentes tem dado uma luz adicional no impacto econômico principal das doenças músculo esqueléticas, interferindo na vida diária dos pacientes e sociedade (HOCHBERG *et al*, 2002).

A AR é a doença reumática que acarreta maior impacto nos recursos de saúde de ambos os pontos de vista, do paciente e suas famílias e cuidadores, e dos sistemas de saúde e sociedade tendo um impacto econômico desproporcional à sua prevalência na comunidade (KVIEN, 2004; EMERY, 2004).

Os anti-TNF transformaram o tratamento da AR e criaram um valor de mercado de mais de US\$ 1 bilhão em 2000, já projetadas vendas para alcançar US\$ 4 bilhões até 2010 (BAKER, 2003).

As avaliações do peso da doença na artrite descrevem como ela afeta a sociedade, incluindo seu impacto no sistema de saúde, pacientes, seus acompanhantes e cuidadores e trabalhadores (HUNSCHE, CHANCELLOR, BRUCE, 2001).

É uma doença consumidora de tempo, pois todos os dias atividades corriqueiras demoram muito a serem realizadas pela dor, fadiga e prejuízo funcional (MARCH, LAPSLEY, 2001).

Hoje, a média do custo incremental do tempo de vida do paciente com AR foi estimado entre US\$61.000 – 122.000 (dólar 1995), dependendo da idade do paciente, sugerindo que terapias novas com intervenções curativas entre os primeiros 2 anos do diagnóstico que custem menos que US\$60.000 são custo-salvas (KVIEN, 2004).

Seu peso pode ser dividido em: morbidade, mortalidade e conseqüências que afetam a qualidade de vida e seu impacto econômico que, dependendo do ponto de vista adotado, pode ser mensurado em termos de ambos custos diretos da doença para os pacientes e suas famílias, indiretos atribuídos à perda de produtividade e intangíveis (HUNSCHE, CHANCELLOR, BRUCE, 2001; KVIEN, 2004;).

Em países que estes dados podem ser avaliados – USA, Canadá, Reino Unido, França e Austrália – o custo das doenças reumáticas foi estimado no compito de 1-2,5% do seu produto nacional bruto (SANGHA, 2000).

Um cálculo que estimou o custo específico da AR na Inglaterra mostrou que do impacto total de 1.256 bilhões de libras (1992), 52% eram custos indiretos resultantes da perda de produtividade pela incapacidade. A maior propoção do custo direto foi decorrente da hospitalização (28%), seguido de perto pelo custo de manutenção de adultos em estabelecimentos comunitários (22%). O custo

total dos medicamentos, incluindo tratamento de toxicidades, constituiu apenas 15,5% dos custos diretos (TUGWELL, 2000).

De acordo com modelo de Markov utilizado neste país, o custo médio por paciente esperados após 10 anos foi de €106 034 (1 € = SEK 9,20) e o número esperado de QALY foi 5.08. E novos dados de recursos consumidos indicaram custos diretos baixos a altos, particularmente na doença precoce, e mais baixos custos indiretos na doença mais avançada (KOBELT *et al*, 2005).

Os custos diretos para os pacientes e suas famílias estão associados com o descobrimento, tratamento e/ou prevenção da doença, o que levou a estimativa de custos diretos e indiretos para AR nos Estados Unidos de US\$19 bilhões anualmente (OLLENDORF *et al*, 2002; KVIEN, 2004;).

A tabela abaixo pode ser utilizada como exemplo do impacto dos custos diretos nas diversas categorias, nos Estados Unidos.

Tabela 3. Média anual dos custos diretos (US\$ 1996) para pacientes com artrite reumatóide em estudo norte americano.

Reference	Outpatient costs (\$US)				Inpatient costs (\$US)	Other costs (\$US) ^f	Total direct costs (\$US)
	Health care visits	Medications ^a	Diagnostic tests	Total			
Clarke <i>et al.</i> (1997) ^{a,b,c}	108	306	155	731	1567	ns	2298
Lanes <i>et al.</i> (1997) ^{b,c,d}	264	1342	86	1806	378	126	2310
Lubeck <i>et al.</i> (1986) ^{a,d}	525	1221	917	3006	3051	910	6967
Meenan <i>et al.</i> (1981) ^{a,d}	564	504	582	1650	4610	385	6645
Newhall-Perry <i>et al.</i> (2000) ^{a,d}	667	686	889	2242	298	ns	2540
Wolfe <i>et al.</i> (1986) ^{a,d}	ns	ns	ns	ns	13 549	ns	13 549
Yelin (1996) ^{a,d}	1532	728	ns	2280	4522	1249	8051
Yelin & Wanke (1999) ^{a,d}	733	1544	277	2554	5250	395	8500

a Longitudinal study.
b Canadian provincial healthcare system (single payer).
c Secondary data.
d Managed care delivery system.
e Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs).
f Other costs include outpatient surgery, rehabilitation care, emergency department visits, etc.
ns = not stated.

(KVIEN, 2004).

Elementos para redução de custos diretos e desenvolvimento de um programa de gerenciamento da doença mais custo-efetivo, foram analisados em um estudo que investigou dois grupos; o primeiro baseado em 3 a 6 meses de rotina de compromissos médicos principiantes e outro baseado em compromissos

de pacientes principiantes através de uma linha de ajuda de enfermeiros. Pela própria percepção de eficácia e satisfação o grupo com contato com médicos usou 33,5% menos de recursos em saúde; depois da redução do salário da enfermagem, houve 26,8% de redução de custo, o que enfatiza a importância do cuidado do especialista (HOCHBERG *et al*, 2002).

Este custos são, por ano de tratamento da AR, proporcionalmente três vezes o custo dos cuidados médicos para indivíduos da mesma idade e gênero nos Estados Unidos, comparado com médias nacionais. Isto está atribuído ao crescente uso dos DMARDs que requerem freqüente monitorização para toxicidade, e o aumento do uso de novas tecnologias como imagens de ressonância magnética. Os pacientes com AR contabilizam para mais de 9 milhões de visitas médicas e mais de 250 000 hospitalizações por ano (NICHOL, HARADA, 1999).

Os medicamentos prescritos e custos com hospitalização, para procedimentos de reposição de articulações e gerenciamento de eventos adversos, principalmente pela intolerância gastro-intestinais dos AINEs, são os maiores contribuintes do custo direto da doença (KVIEN, 2004).

Assim, as visitas médicas somam somente uma pequena porcentagem dos custos totais comparada com hospitalização e medicamentos, entre 10 a 25% (LUBECK, 2001).

Em estudos de perspectiva hospitalar, Wolfe *et al* notaram média de contas de US\$14.000 por paciente hospitalizado e a cirurgia foi responsável por mais da metade das admissões e 70% dos custos (LUBECK, 2001).

Dados analisados de pacientes de São Francisco, Califórnia, chegaram à custos médicos anuais totais foram US\$8.031 e US\$8.500 para duas populações, com hospitalizações entre 55 e 62% dos gastos totais. Os medicamentos foram responsáveis por 25% do custo direto, onde o custo dos DMARDs constituiu 75% desta despesa (TUGWELL, 2000; LUBECK, 2001).

Já Lubeck et al estimaram uma média anual de custos para pacientes com AR em US\$4.200, com hospitalização 68% aproximadamente dos custos diretos totais.

Foi feita uma análise baseada em população para identificar custos médicos específicos em pacientes com artrite, e verificou-se que estes foram 1,5 vezes maiores que aqueles do coorte de osteoartrite e 2 a 3 vezes maior que as despesas de controles não-artríticos (TUGWELL, 2000).

Além disso, existe também uma associação clínica importante entre o dano radiográfico, incapacidade funcional e custos médicos diretos. Depois de 10 anos, aumento de 50% nos escores radiográficos foram associados com aumento médio de 35% no escore de incapacidade HAQ, 12% do aumento no escore global de severidade HAQ, e 13% no escore de dor HAQ. (EMERY, 2004).

O fato de existir pequena associação entre dano radiográfico e custo médico direto, reforça que estes custos estão largamente consistentes entre cuidados hospitalares (EMERY, 2004).

Um estudo Sueco implantou um modelo de Markov baseado nos escores do HAQ e confirmou esta informação, que os custos diretos aumentam com escores HAQ (KVIEN, 2004).

Uma revisão que discursou uso e custos dos cuidados médicos em sistemas de *managed care* e *fee-for-service* nos Estados Unidos, concluiu que a redução de custos tem sido atribuídos para uma taxa de redução de hospitalização nos pacientes com AR. No serviço de *managed care*, custos de medicamentos foram proporcionalmente maiores que *free-for-service*. Isto deve mudar com o desenvolvimento e crescimento do uso de medicamentos como inibidores da ciclo-oxigenase-2, interleucinas, citocinas, anti-TNFs e terapias combinadas (LUBECK, 2001).

Já os custos indiretos que vem dos pacientes e seus cuidadores na redução de produtividade, incluindo faltas no trabalho e perda de atributos pela doença que impeça o indivíduo de ter um pagamento melhor ou outros horários de trabalho, estão associados aos custos intangíveis como perda de qualidade de

vida, dor, frustração e perda de auto-estima. Eles são difíceis de serem mensurados mas devem ser levados em consideração na análise do peso da doença para os indivíduos e sociedade (KVIEN, 2004).

Os estudos que analisam estes custos indiretos variam os valores entre US\$1.082 a US\$33.000 por paciente por ano, sendo uma proporção substancial relacionada à perda de produtividade (KVIEN, 2004).

Dadas estas considerações, seria de se esperar que qualquer terapia para AR que desacelere ou previna a incapacidade traga benefícios econômicos, pois o estabelecimento do benefício econômico exige uma análise rigorosa tanto dos benefícios como dos custos totais de uma dada terapia (TUGWELL, 2000).

Com a progressão da doença, os custos indiretos aumentam enquanto a qualidade de vida diminui, como mensurado pelo escore HAQ. Geralmente são maiores que os diretos, como consequência da inabilidade do trabalho, mas a diferença entre eles está encolhendo porque os aumentos salariais não está comparado ao levantamento dos custos resultantes do uso das novas tecnologias, procedimentos cirúrgicos caros, e novos medicamentos com freqüentes necessidades de monitoramento ou eventos adversos (KVIEN, 2004).

Por afetar as pessoas em uma fase de suas vidas de maior produtividade, a inabilidade acarreta resultados de grande perda econômica. Foi estimado que indivíduos trabalhadores com artrite tem um déficit salarial anual de US\$ 17.6 bilhões (valores de 1986) comparado com indivíduos sem artrite, e US\$ 6.5 bilhões desta pequena queda é atribuído a doença (NICHOL, HARADA, 1999).

Estudos de custo da doença anuais e de tratamentos a longo prazo demonstraram que o declínio do status funcional tem o maior impacto no custo que qualquer variável demográfica ou médica (KVIEN, 2004).

Na Finlândia 23% dos pacientes tem seu pagamento descontado com até 2 anos de diagnóstico e um total de 38% se aposentam na média de 9,9 anos de follow-up (KVIEN, 2004).

Além de requerer tratamento mais agressivo, estes altos níveis de incapacidade têm impacto negativo na função psicológica e social do paciente, tendo como consequência angústia mental, depressão e fadiga. A associação da AR com a depressão tem grande impacto no peso da doença no sistema de saúde e devem levar em consideração tratamentos para depressão (MARCH, LAPSLEY, 2001; KVIEN, 2004).

Todos estudos de custo em AR, considerando o país do qual ele foi desenvolvido, encontrou custos diretos dominados por custos de internação, a maioria relatados a cirurgias. Os custos totais, por outro lado, foram dominados pela incapacidade no trabalho. Contudo, o uso dos novos agentes biológicos estão provavelmente mudando esta distribuição dos custos (KOBELT *et al*, 2005).

No Reino Unido os custos totais da AR estimados foram de US\$ 2.822 milhões, sendo que deste total US\$1.358 milhões foram custos diretos, e US\$1.464 milhões custos indiretos, usando uma taxa de incapacidade de 50%; na Suécia o custo por paciente por ano foi estimado em US\$19.350, onde 56% foram custos diretos e 44% indiretos, onde os custos foram maiores com uma maior incapacidade; e para o oeste da Alemanha, foi estimado que US\$28 bilhões anuais seriam gastos no tratamento e cuidados com pacientes com doenças reumáticas (HUNSCHE, CHANCELLOR, BRUCE, 2001).

Para observar o impacto sócio-econômico nos primeiros anos da doença, oito itens foram analisados em um estudo: emprego, salário, descanso durante o dia, atividades de lazer, mobilidade de transporte, serviços de casa e suporte social. Os pacientes tinham um ano ou menos de duração da doença não previamente tratada com medicamentos anti-reumáticos de ação lenta e diagnosticados de acordo com critério da ACR. Para 89% deles, a AR teve impacto na capacidade de trabalho, salários, descanso durante o dia, lazer, transporte, casa e social. Para 58% teve efeito em pelo menos três destes itens. Consequências sócio-econômicas são observadas nos primeiros anos da doença, variando entre 9% (demissões) a 59% (suporte social) (ALBERS *et al*, 1999).

Dados vistos em perspectiva de tempo mostraram que 14% ficam inabilitados para o trabalho em 1 ano de inclusão, 42% depois de 3 anos, aumentando a 72% após 5 anos (ALBERS *et al*, 1999).

Os estudos de custo da doença são freqüentemente encarregados de aumentar o despertar entre os tomadores de decisão e o público o peso econômico da doença (MAETZEL *et al*, 2004).

Assim, quando comparados estudos de custo com outras doenças, como osteoartrite e hipertensão no Canadá, seu peso econômico foi significativamente maior, com um custo total anual aproximado de US\$ 9.300 (valor 2000) (MAETZEL *et al*, 2004).

Foi concluído por uma revisão que a AR tem efeito substancial não somente no orçamento do sistema de saúde, mas também para os pacientes e acompanhantes e cuidadores, onde seus custos anuais por paciente variam entre US\$6.108 e US\$10.860, se somente custos diretos são considerados (HUNSCHE, CHANCELLOR, BRUCE, 2001).

Este estudo encontrou que o custo anual por paciente associado com a terapia para AR foi um terço (US\$2.337) do custo total do tratamento de um paciente (US\$7.193), onde os outros dois terços vem das comorbidades. Verificou também que o custo do tratamento de pacientes com AR é duas vezes maior do que do paciente sem a doença (US\$3.405); o custo para absenteísmo e inabilidade por paciente por ano foram um terço (US\$1.407) dos custos relatados para empregados (US\$ 4.245). Isto indica que a disposição familiar dos empregados tem um alto impacto no total da média de custos por pessoa. Os custos com medicamentos foram somente de US\$460 por paciente por ano, deles US\$ 151 para AINEs, US\$137 para DMARDs, US\$102 para medicamentos gastrointestinais e US\$67 para outros. O componente de custo que mais influenciou foi associado a internação do paciente (US\$4.423) (HUBERTUS *et al*, 2005; ROSERY, BERGEMANN, MAXION-BERGEMANN, 2005).

Uma revisão de literatura onde foram levadas em consideração as variações específicas de cada país, no que se refere à utilização de recursos, e selecionados 22 artigos, resumiu evidências científicas dos custos induzidos pela

AR. Foram analisados o peso da doença e os custos gerais associados a ela (ROSERY, BERGEMANN, MAXION-BERGEMANN, 2005).

É evidente que os custos da AR diferem amplamente com respeito a avaliação que é utilizada. No Canadá o custo anual por paciente com AR varia entre US\$1.272 para pacientes que receberam placebo e US\$5.767 para pacientes que foram tratados com AR. Na Suécia o custo anual dos pacientes com AR foi calculado em US\$12.420, na Grã-Bretanha foi US\$13.934 por paciente por ano em público privado doméstico e na Holanda variou entre US\$7.162 e US\$9.915 para regime de tratamento específico. Na Alemanha os custos indiretos por paciente com AR foi calculado em US\$16.450 (ROSERY, BERGEMANN, MAXION-BERGEMANN, 2005).

A análise dos tratamentos é alvo de vários estudos, como a simulação por modelo de Markov que avaliou a progressão da doença sobre tratamentos correntes e custos estimados por 5 anos. Custos foram aumentando conforme aumentava a severidade dos estados do modelo, e custos totais após 5 anos foram maiores para pacientes em estados mais severos no diagnóstico (EMERY, 2004).

O modelo de Markov utilizado por Wong *et al* chegou a custos diretos médicos no tempo de vida (dólar 1998) estimados em 93.296, com maior custos associados com os escores de incapacidades maiores.

O custo anual com medicamentos nos Estados Unidos são por volta de US\$200 para SSZ, US\$300 - US\$1.200 para MTX e US\$3.000 para leflunomida. Dos biológicos varia entre US\$16.000 e mais de US\$20.000 por ano, dependendo da frequência e dose de administração, e co-administração com MTX (NURMOHAMED, DIJKMANS, 2005).

Existem avaliações econômicas relacionadas aos DMARDs completas e também incompletas. Um autor encontrou três estudos econômicos completos e três avaliações parciais, que compararam somente os custos em revisão de literatura detalhada para o uso dos DMARDs em AR, que concluíram que entre ouro injetável, ouro oral, MTX, hidroxiquina, azatioprina e penicilamina em período de 6 meses de tratamento, o ouro oral é menos custoso que o injetável

mais; que o MTX é mais barato comparado ao ouro injetável por 6 meses; comparou pacientes tratados com ouro parenteral, penicilamina e cloroquina por 12 meses, onde com penicilamina tiveram o custo total menor, seguido da cloroquina e ouro parenteral (custo com medicamentos entre custos totais 4,5 e 15,4%) (GABRIEL, COLYE, MORELAND, 2001).

O auranofin foi estudado em avaliações econômicas completas que demonstraram custo adicional de US\$389, quando associado comparado com placebo, o custo incremental por paciente respondedor à ciclosporina foi de Can\$ (dólar canadense) 20.698, para uma perspectiva social parcial comparada com placebo. Comparada a penicilamina e azatioprina a razão de custo-efetividade para ciclosporina foi Can\$ 2.886 e Can\$ 3.731, respectivamente (GABRIEL, COLYE, MORELAND, 2001; EMERY, 2004).

Nas avaliações econômicas para terapias combinadas, constatou-se que a tripla terapia (hidroxicloroquina, sulfassalazina e MTX) tem a taxa incremental de custo-efetividade mais baixa frente MTX, MTX e ciclosporina e etanercepte por resposta de ACR20 ou ACR70 (US\$1.500 e US\$3.100 respectivamente) (EMERY, 2004).

Se o tratamento com moderna combinação pode ser considerado custo-efetivo na prática clínica, isto depende se um médico, em um cenário medico-econômico, estará disposto a pagar US\$ 34.800/ACR70 sobre 6 meses; e o custo por resposta de ACR neste tempo é considerado aceitável, pois um período mais longo é considerado melhor para o custo-efetividade (EMERY, 2004).

O uso de glicocorticóides em pacientes com AR, e o não uso, também foram comparados em um modelo analítico de decisão (Modelo de Markov) que continha sete estágios de saúde com a duração de 2 anos, e ciclos de 6 meses (PISU *et al*, 2005).

Neste modelo, sem considerar infarto do miocárdio e derrame, foi determinada média de US\$1.142 em dois anos para os pacientes que utilizaram o medicamento, e um gasto de US\$455 a menos para quem não usou. O custo de varejo por 10mg por dia de prednisona foi de US\$970. Se múltiplos eventos

gastrointestinais por pessoas fossem analisados, os usuários gastariam em torno de US\$427 e teriam 0,006 mortes a mais que os não usuários. Se considerarmos estes dois eventos, os números não são muito diferentes (PISU *et al*, 2005).

Se este modelo fosse até 10 anos, o custo dos usuários poderia ser US\$6.701, ou US\$2.280 a mais que os não usuários, e entre 5,9 e 5,1 vezes os mesmos custos por período de 2 anos. Encontraram então, em média, que para cada dólar gasto em compra destes medicamentos, é gasto US\$1,2 adicional com o tratamento dos eventos adversos. Entretanto, somente US\$0,46 deste custo adicional está estritamente atribuído ao uso do glicocorticoide (PISU *et al*, 2005).

Dois estudos com DMARDs em AR consideram os benefícios da terapia em termos de qualidade de vida. Prashker and colleagues desenvolveram um modelo para retratar o custo total do tratamento com pacientes com 6 diferentes DMARDs sobre um período de 6 meses, realçando a importância de considerar os custos de tratamento das toxicidade dos pacientes tratados com DMARDs, com impacto de 60% dos custos totais. Borg *et al* concluíram que o custo de aquisição dos DMARDs constituem a menor parte do custo total da terapia com estes agentes (TUGWELL, 2000; EMERY, 2004).

Verhoven *et al* compararam as terapias com DMARDs em pacientes com AR mensuradas por custos diretos e medidas de QOL. Os custos do tratamento com a terapia combinada foram aproximadamente o dobro da SSZ só, mas a combinada leva a diminuição de hospitalização, dias de internação e, conseqüentemente, menores custos quando excluimos medicamentos e monitorização. Também significa melhora na escala de qualidade. Então, a combinação é mais efetiva, com tendência em direção à menores custos que a SSZ só (EMERY, 2004; NURMOHAMED, DIJKMANS, 2005).

Em estudo *Dutch* em pacientes com resposta inadequada ao MTX com outro DMARDs, várias estratégias foram comparadas por 5 anos. Só MTX, leflunomida e terapia com anti-TNF. A estratégia com leflunomida seguida de anti-TNF em casos de não resposta foi mais custo-efetiva (EMERY, 2004).

Para avaliar a adição do leflunomida a uma estratégia de tratamento de 5 anos com DMARDs convencionais, foram analisadas duas seqüências, uma

com e outra sem leflunomida (seqüência convencional com MTX, seguido da combinação de SSZ e seguido da adição de hidroxiclороquina). Em casos de toxicidade pacientes poderiam mudar para ouro ou ciclosporina. Somente os custos diretos foram considerados e o custo-efetividade foi exposto como custo por ano de resposta de ACR20 e custo por QALY adicional. Em um período de 5 anos a estratégia convencional custou US\$8.467 e a adição do leflunomida aumentou para US\$9.698 (valores de 1988). Já estes pacientes estiveram em estado de resposta por 2,8 anos com 34 dias extra, comparados à terapia convencional. A razão de custo-efetividade foi US\$13.096 para cada ano de vida adicional com resposta de ACR20 e os pacientes recebendo leflunomida, tiveram uma semana ganha a mais com perfeita saúde com razão de custo-utilidade de US\$54.229 por QALY (valores de 1988) (NURMOHAMED, DIJKMANS, 2005).

Meatzel *et al*, fizeram uma comparação econômica de MTX e leflunomida em pacientes por 1 ano com custos diretos, indiretos e utilidade. Segundo eles, pacientes que receberam MTX e leflunomida tiveram maior percepção do seu estado de saúde do que pacientes com placebo. Os custos totais não tiveram diferença estatística significativa entre MTX e placebo comparado ao leflunomida, quando custos de monitorização e aquisição do medicamento foram excluídos, ao contrário, leflunomida foi significativamente mais caro.

Com estas informações, foi visto que numerosos estudos compararam o MTX e demonstraram sua eficácia a longo prazo, havendo algumas evidências que a leflunimida tem eficácia similar, em particular no efeito de diminuir a progressão radiológica. Já a literatura é contraditória no momento de combinar ou não DMARDs com MTX, SSZ e hidroxiclороquina, ou MTX e SSZ, são mais efetivos que DMARDs sozinhos (NURMOHAMED, DIJKMANS, 2005).

A comparação do custo-efetividade dos anti-TNF etanercepte e adalimumabe, com ou sem MTX concomitante, usando critérios de resposta de ACR e ponto final de eficácia sobre 1 ano, demonstrou que etanercepte foi mais custo-efetivo que adalimumabe (EMERY, 2004).

Isto justifica a informação de que o tratamento mais custo-efetivo para qualquer monoterapia ou combinação com MTX foi etanercepte, seguido do adalimumabe, anakira e infliximabe, em análise de custo-eficácia feita por um ano (EMERY, 2004).

O anakira foi investigado sobre os custos diretos e indiretos e avaliações de QOL de três estratégias de seu tratamento (baixa dose de 1mg/Kg mais MTX, alta dose de 2mg/Kg de anakira mais MTX e MTX sozinho). O custo incremental por paciente adicional com avaliação da resposta de ACR20 foi Can\$ 51.982 (dólar canadense) e Can\$ 79.267 para a baixa e alta dose de anakira, respectivamente, *versus* MTX só, e o custo incremental por QALY foi Can\$106.356 e Can\$ 95.774, para a baixa e alta dose de anakira respectivamente, *versus* MTX sozinho (valores de 2003) (NURMOHAMED, DIJKMANS, 2005).

Um estudo com perspectiva social foi feito por *Choi et al* e comparou seis opções de tratamento com MTX (etanercepte+MTX, monoterapia com etanercepte, ciclosporina+MTX, SSZ, hidroxiclороquina e MTX, monoterapia com MTX e sem uso de DMARDs) e concluiu que em um período de 6 meses, os custos totais, incluindo medicamentos e monitorização da monoterapia com MTX, ciclosporina+MTX e etanercepte monoterapia, foram maiores que não DMARDs.

Outro comparou o custo-eficácia de etanercepte, infliximabe, adalimumabe e anakira como monoterapia e combinada à MTX e consideraram somente os custos diretos. Os pesquisadores encontraram que o tratamento mais eficaz foi etanercepte, seguido de adalimumabe, anakira e infliximabe. Como monoterapia, os custos para os quatro medicamentos variou de US\$29.654 (etanercepte 25mg duas vezes por semana) a US\$40.628 (infliximabe 3mg/Kg a cada 8 semanas) por paciente com resposta de ACR20 (NURMOHAMED, DIJKMANS, 2005).

Quatro estudos foram realizados em Orlando, considerando somente os custos diretos, e três deles indicaram etanercepte como a opção mais custo-efetiva e o outro adalimumabe (NURMOHAMED, DIJKMAN, 2005).

Três estudos de custo-efetividade investigaram infliximabe, onde duas análises usaram modelo de Markov comparando monoterapia com MTX e combinação de infliximabe e MTX. Estudos de coorte no Reino Unido e Suécia tiveram um retorno de 10 anos. Para o modelo básico, incluindo todos os custos, os custos adicionais pelo tratamento com infliximabe foram €864 na Suécia e €10.387 no Reino Unido. Os custos anuais do infliximabe foram €7720, na Suécia, e €12.284, no Reino Unido (NURMOHAMED, DIJKMANS, 2005).

Esta análise demonstra que o tratamento com infliximabe diminui ambos custos diretos e indiretos e a terapia tem uma razão de custo-efetividade de US\$50.000 - US\$100.000 por QALY (valor de 2001) (NURMOHAMED, DIJKMANS, 2005).

Um modelo similar americano demonstrou razão de custo-efetividade para terapia combinada de US\$26.800 por QALY ganho (NURMOHAMED, DIJKMANS, 2005).

Quando comparados os custos totais associados com infliximabe (associado ao MTX) e etanercepte, concluiu-se que o preço de aquisição dos medicamentos infliximabe e etanercepte são similares; mas outros custos médicos são maiores para o infliximabe, US\$5.048 contra US\$107 do etanercepte, o que pode ser explicado pela forma de administração do infliximabe e o uso concomitante com MTX (NURMOHAMED, DIJKMANS, 2005).

A taxa de resposta destes medicamentos, quando comparadas, foram de US\$36.293 por taxa de resposta de ACR50 para etanercepte e US\$54.435 para infliximabe (NURMOHAMED, DIJKMANS, 2005).

Estas avaliações sugerem ser etanercepte mais custo-efetivo, mas há necessidades de estudos futuros para maiores conclusões (NURMOHAMED, DIJKMANS, 2005).

Na prática, etanercepte também é administrado com MTX. Em estudo recente que comparou terapias por 6 meses em pacientes resistentes a MTX, etanercepte mais MTX foi a opção mais eficaz, tendo maior custo incremental comparado ao MTX em monoterapia (EMERY, 2004).

Com o objetivo de verificar o impacto potencial no *budget* do sistema de saúde dinamarquês na prescrição de infliximabe ou etanercepte para pacientes com AR, foi desenvolvido estudo que comparou dois cenários. O primeiro progressivo, onde todos pacientes novos de AR diagnosticados receberam anti-TNF como medicamento de primeira escolha. No cenário modesto, somente os pacientes com inibição da progressão insuficiente pela terapia convencional com DMARDs foi oferecido anti-TNF. Foi feita análise de impacto do orçamento oferecendo tratamento durante 5 anos (SORENSES, ANDERSEN, 2005).

Os resultados sugerem que ambas estratégias de implementações impõem custos adicionais por ano no sistema de saúde da Dinamarca, na variação de €67-188 milhões para o cenário progressivo e €17-49 milhões para o cenário modesto (preço de agosto 2002) (SORENSES, ANDERSEN, 2005).

Isto demonstrou que a introdução do anti-TNF no regime de tratamento dos pacientes com AR deu um peso financeiro considerável no sistema de saúde da Dinamarca (SORENSES, ANDERSEN, 2005).

Se restringirmos as análises de custo-efetividade com agentes biológicos e DMARDs somente a custos diretos, os biológicos são significativamente maiores. Os custos indiretos da inabilidade resultantes da AR são substanciais e muito importantes para inclusão nas análises farmacoeconômicas (NURMOHAMED, DIJKMANS, 2005).

Os agentes biológicos devem ter efeitos benéficos, a médio e longo prazo de uso, para o sistema de saúde por reduzir o declínio funcional e, concomitantemente, diminuição dos custos indiretos (NURMOHAMED, DIJKMANS, 2005).

2.5. Alternativas de Tratamento no Brasil

Os protocolos terapêuticos são usados na regulação do mercado de medicamentos sendo um instrumento básico para seu uso racional, com duas importantes finalidades: melhorar os padrões de prescrição e conter os gastos (MOSEGUI, 2002).

2.5.1. Ministério da Saúde

O Ministério da Saúde, através da Portaria SAS/MS nº 865, de 05 de novembro de 2002, implementou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Artrite Reumatóide, onde o tratamento é baseado no estágio da doença, sua atividade e severidade, devendo ser mais agressivo quanto mais agressiva for a doença (BRASIL, *Portaria SAS/MS nº 865*).

O tratamento é dividido em:

Tratamento da AR leve

- Tratamento inicial

- Uso de AINE, analgésicos comuns conforme necessidade e uso de DMARD (antimaláricos ou SSZ).

Sem controle após 4 semanas de tratamento, troca-se de AINE e uso de corticosteróides intra-articular se pauciarticulações (poucas articulações acometidas).

Sem controle após 3-5 semanas, tratamento como AR moderada (BRASIL, *Portaria SAS/MS nº865*).

Tratamento da AR moderada

- Tratamento inicial

- Uso de AINE, analgésicos comuns conforme necessidade e uso de DMARD (antimaláricos, SSZ ou metotrexato).

Sem controle após 4 semanas de tratamento, troca de AINE e uso de corticosteróides intra-articular se pauciarticular.

Sem controle após 3-5 semanas de tratamento, associa-se prednisona 7,5mg/dia enquanto se aguarda por efeito máximo das DMARDs, tentando reduzir a dose após controle clínico.

Sem controle após o período de efeito máximo da DMARD, tratamento como AR grave (BRASIL, *Portaria SAS/MS nº865*).

Tratamento da AR grave

- Tratamento inicial

- Uso de AINE, uso de DMARD (MTX), analgésicos comuns conforme necessidade.

Se o paciente está febril, ou apresenta deterioração rápida, apesar do tratamento, associa-se prednisona 5-20mg/dia com redução da dose após 8-12 semanas, objetivando manter dose inferior a 10 mg/dia.

Não havendo resposta ao MTX em doses adequadas ou havendo contra-indicação para seu uso, utiliza-se a associação de SSZ e antimaláricos, ou, azatioprina isoladamente, ou leflunomida isoladamente, ou ciclosporina isoladamente.

Se não houver resposta a pelo menos dois esquemas de tratamento anteriores, utilizam-se as associações de DMARDs, MTX+antimaláricos, ou MTX+sulfassalazina, ou MTX+SSZ+antimaláricos, ou MTX+ciclosporina, ou MTX+ leflunomida.

Se não houver resposta ao uso de pelo menos uma das associações anteriores, utiliza-se infliximabe associado ao MTX (BRASIL, *Portaria SAS/MS nº865*).

2.5.2 Consenso Brasileiro para o Diagnóstico e Tratamento da Artrite Reumatóide

O Consenso Brasileiro para o Diagnóstico e Tratamento da Artrite Reumatóide considera o tratamento um processo dinâmico, sendo constantemente reavaliado, devendo a terapêutica do paciente variar também de acordo com o estágio da doença, sua atividade e gravidade (LAURINDO *et al*, 2002).

- Para o tratamento da AR inicial é indicado o uso de AINEs, analgésicos comuns conforme a necessidade, associados às DMARDs

(cloroquina /hidroxicloroquina, SSZ, MTX), preferencialmente em até 3 meses após o início da doença. Nos pacientes com pior prognóstico, recomenda-se o uso do MTX e, caso necessário, é considerado uso de glicocorticóide em dose baixa VO ou infiltração intra-articular com corticóide de depósito (LAURINDO *et al*, 2002).

Não havendo resposta:

- Utiliza-se associação de MTX com cloroquina ou SSZ ou combunação dos três (LAURINDO *et al*, 2002);

Em caso de contra-indicação, intolerância ou ineficácia ao uso do MTX:

- leflunomida isoladamente;
- azatioprina isoladamente; ou
- ciclosporina isoladamente (LAURINDO *et al*, 2002).

Se não houver resposta em pelo menos dois esquemas dos tratamentos anteriores:

- MTX + ciclosporina; ou
- MTX + leflunomida (LAURINDO *et al*, 2002).
- Na presença de manifestações extra-articulares graves pode-se utilizar altas doses de glicocorticóides e/ou ciclofosfamida (via oral ou pulsoterapia) (LAURINDO *et al*, 2002).
- Paciente sem resposta à pelo menos dois esquemas acima, considerar MTX + infiximabe (LAURINDO *et al*, 2002).

3 OBJETIVO

- Estimar os custos diretos das diferentes opções de tratamento da artrite reumatóide durante um período de 4 anos e fazer a comparação entre elas, através do desenvolvimento de um modelo analítico baseado em dados publicados da efetividade dos tratamentos.

4 MÉTODOS

4.1 Tipo de Estudo

Para estimar os custos associados com o tratamento medicamentoso da artrite reumatóide, foi elaborado um modelo econômico de análise retrospectiva com técnicas de decisão baseado em revisão narrativa discursiva da literatura publica sobre o tema em estudo.

4.2 Seleção de Pacientes

Este estudo foi baseado em levantamentos bibliográficos referentes a ensaios clínicos e estudos observacionais em artrite reumatóide, e não fez uso de avaliação *in anima nobili*.

Os artigos foram escolhidos de acordo com o critério de descrever ou comparar os tratamentos existentes para esta doença, tanto clínica como economicamente, dentro do período dos anos 2000 até 2006, de origem internacional, com níveis de evidência de $p < 0,005$.

Para a elaboração dos modelos de análise decisória, definiu-se por hipótese paciente com peso de 70 Kg, portador de artrite reumatóide e sem comorbidades. Estas definições visam reduzir os viéses que poderiam ser causados tanto por cálculos de dose com em análises do curso da doença na presença de tais interferências.

A seleção de produtos e processos, padrões de acompanhamento clínico e as formas de utilização dos medicamentos, na maioria deles, seguiram as recomendações do Consenso Brasileiro para o Diagnóstico e Tratamento da Artrite Reumatóide (Consenso) (LAURINDO *et al*, 2002), publicado pela Sociedade Brasileira de Reumatologia em 2002.

4.3. Descrição das alternativas de tratamento segundo o Consenso Brasileiro para o Diagnóstico e Tratamento da Artrite Reumatóide

A análise buscou avaliar algumas diferenças dos custos diretos de utilização das alternativas selecionadas, escolhidas com base em protocolos clínicos recomendados pela Sociedade Brasileira de Reumatologia em Agosto de 2002; e desfechos de tratamento baseados em índice de ACR 20 atingidos por paciente.

Foram selecionadas algumas alternativas de tratamento previstas pelo Consenso, conforme apresentado na Figura 3 a seguir:

Figura 3. Algoritmo para tratamento da Artrite Reumatóide, segundo o Consenso Brasileiro para o Diagnóstico e Tratamento da AR

4.4 Estrutura do Modelo Analítico

O processo de modelagem seguiu princípios da Análise de Markov, na qual o tratamento é fundamentado na evolução do paciente em ciclos de

tratamento que podem ser repetidos ou evoluírem para estados diferentes, onde outros tipos de tratamento são aplicados. Os pacientes podem permanecer em um determinado estágio ou transitar para outro estágio, de acordo com a resposta ao tratamento ou à evolução da enfermidade.

O algoritmo desse consenso mostra etapas de tratamento, organizadas em uma seqüência através do qual os pacientes permanecem ou transitam, de acordo com a resposta ao tratamento utilizado. Essa resposta é avaliada pelo médico assistente em tempos pré-determinados, havendo a mudança de etapa sempre que o paciente apresentar uma resposta clínica insatisfatória ou reações adversas importantes. Um paciente pode sempre progredir entre as etapas, no sentido de menor para maior complexidade, considerando os custos das drogas utilizadas e a probabilidade de atingir a resposta baseada no ACR 20 de cada medicamento pertencente a cada uma delas; mas o sentido oposto normalmente não ocorre, razão pela qual algumas etapas podem ser subdivididas através da utilização de alternativas de igual potência.

O horizonte temporal definido como premissa para a elaboração deste modelo foi de 4 anos, correspondendo ao tempo aproximado para observar a evolução dos pacientes por todas as etapas previstas no Consenso. Para todos os fins – avaliação clínica e cálculo de custos – assumiu-se que a primeira etapa de tratamento tem a duração de 3 meses e cada uma das etapas posteriores têm a duração de 6 meses, seguindo as recomendações do Consenso.

4.4.1 Etapas de Tratamento da Doença

Após o diagnóstico de AR, a primeira linha de tratamento é feita com base em AINEs, corticosteróides, hidroxicloroquina, SSZ ou MTX, além de educação quanto a fatores de risco para agravamento da doença e exercícios físicos.

Foi estabelecido para este modelo que o a DMARD de escolha para o início da terapia é o metotrexato.

De acordo com a evolução da doença e a resposta ao tratamento, os pacientes com AR podem responder bem ao MTX, mas em alguns casos o MTX sozinho pode ser insuficiente ou intolerado, necessitando a tentativa de nova terapia. Esta mudança da terapia com os DMARDs convencionais evolui através das seguintes etapas de tratamento:

Etapa 1:

O paciente faz uso da terapia inicial e avaliado após 3 meses, podendo continuar nesta etapa ou evoluir para a etapa 2.

Etapa 2:

Esta etapa é dividida de acordo com a resposta do paciente ao MTX em 2A e 2B.

Etapa 2A :

O paciente com resposta parcial ao MTX evolui para o acréscimo da combinação do MTX com os DMARDs hidroxicloroquina e SSZ. É avaliado após 6 meses, podendo continuar nesta etapa ou evoluir para outra.

Etapa 2B:

O paciente tem intolerância ao MTX e utiliza a leflunomida, por um período de 6 meses até nova avaliação.

Etapa 3:

O paciente com resposta parcial ao MTX evolui da tripla terapia para a combinação do MTX e leflunomida, por um período de 6 meses.

Etapa 4:

Paciente refratário, que não responde a nenhum dos tratamentos anteriores, e passa a utilizar a combinação de MTX e infliximabe.

Figura 4. Etapas da doença e medicamentos utilizados em cada uma delas baseado nas alternativas disponíveis no Consenso.

1°	2°	3°	4°
<div>ibuprofeno prednisona metotrexato</div>	<div>A ibuprofeno prednisona metotrexato hidroxicloquina sulfassalazina</div> <div>B leflunomide ibuprofeno prednisona</div>	<div>ibuprofeno prednisona metotrexato + leflunomida</div>	<div>ibuprofeno prednisona metotrexato + infliximabe</div>

4.4.2 Ciclos de Tratamento

As mudanças necessárias desta terapia de acordo com a resposta do paciente estão representadas nos ciclos de tratamentos desenvolvidos no modelo analítico, e visam à comparação entre o paciente que responde bem ao MTX, o com resposta parcial, o que demonstra intolerância a este medicamento, e o refratário, que não responde a nenhum dos tratamentos anteriores, conforme a prática médica atual.

Para obtenção de dados de comparação dentro do modelo, foi desenvolvido um ciclo de tratamento que não faz parte dos protocolos clínicos atuais, mas gera dúvidas a respeito de sua utilização, onde o tratamento já inicia com a combinação de MTX e infliximabe.

Os ciclos de tratamento foram compostos de:

1° Ciclo

Este ciclo representa o paciente que responde ao tratamento inicial e permanece nele durante os 48 meses do modelo utilizando ibuprofeno, prednisona e MTX.

2º Ciclo

O paciente que tem resposta parcial ao MTX, inicia o tratamento na primeira etapa e, não respondendo, evolui pela segunda etapa, obedecendo ao tempo de transição pré-determinado, e passa então a utilizar a combinação de infliximabe e MTX durante os meses restantes para completar o estudo.

3º Ciclo

Este ciclo reflete o paciente refratário, que também tem resposta parcial ao MTX e passa por todas as etapas de tratamento até a combinação do infliximabe e MTX durante o período final do estudo.

4º Ciclo

O paciente demonstra intolerância ao MTX e então utiliza leflunomida e passa depois para a etapa 4.

5º Ciclo

Este ciclo representa uma situação não utilizada ainda na prática médica, onde o paciente já inicia o tratamento com a combinação de infliximabe e MTX durante todo o período do estudo.

Tabela 4. Divisão dos ciclos de tratamento para artrite reumatóide elaborados no modelo, de acordo com medicamentos utilizados e tempo de transição entre as etapas

Ciclo	Medicamentos	Tempo
1º	Ibuprofeno, prednisona, MTX	48 meses
2º	Ibuprofeno, prednisona, MTX	3 meses
	Ibuprofeno, prednisona, MTX, hidroxicloroquina, SSZ	6 meses
	MTX, infliximabe	39 meses
3º	Ibuprofeno, prednisona, MTX	3 meses
	Ibuprofeno, prednisona, MTX, hidroxicloroquina, SSZ	6 meses
	MTX, leflunomida	6 meses
	MTX, infliximabe	33 meses
4º	Ibuprofeno, prednisona, MTX	3 meses
	leflunomida	6 meses
	MTX, infliximabe	39 meses
5º	MTX, infliximabe	48 meses

4.5 Dados do Modelo

O modelo inclui os fatores econômicos relevantes baseados nos custos diretos para obtenção do custo total de cada ciclo de tratamento e os indicadores de desfecho retirados de ensaios clínicos e artigos de revisão.

4.5.1 Dados de Custo

Os custos diretos estão restritos aos medicamentos utilizados na terapia, incluindo os custos do monitoramento necessário ao uso dos DMARDs e materiais médico-hospitalares necessários à sua administração.

A tabela abaixo descreve os medicamentos utilizados, as respectivas dosagens e monitoramento necessários, segundo o Consenso:

Tabela 5. Dose, via de administração e monitoramento dos medicamentos sintomáticos e drogas modificadoras do curso da doença utilizados no modelo, segundo o Consenso, 2002.

MEDICAMENTO	VIA ADM	DOSE	MONITORAMENTO
ibuprofeno	via oral	2.400mg/dia	-----
prednisona	via oral	15mg/dia	-----
metotrexato	via oral	7,5mg/semana	Hemograma completo, AST, ALT, creatinina a cada 30 dias, nos primeiros 6 meses, depois a cada 1 mês.
hidroxicloroquina	via oral	420mg/dia	Exame oftalmológico inicial, a cada 6 meses e leucograma
sulfassalazina	via oral	2.000mg/dia	Hemograma completo, AST, ALT a cada 4 semanas, nos primeiros 3 meses, a seguir a cada 3 meses
leflunomide	via oral	100mg/dia 3 dias 20mg/dia	Hemograma completo, AST, ALT, creatinina a cada 30 dias, nos primeiros 6 meses, depois a cada 1 mês
infiximabe	endovenoso	210mg/aplicação	Raio X de Tórax, PPD no início da terapia

Os preços dos medicamentos foram baseados em preço de venda dos medicamentos de referência, retirados da Revista Brasíndice, janeiro de 2006, preço máximo ao consumidor, 18%, conforme anexo 1.

Para administração endovenosa do infliximabe foi considerado o uso dos seguintes materiais segundo a bula do produto, por aplicação:

- 01 agulha descartável 40x12 mm,
- 01 agulha descartável 30x7 mm,
- 01 seringa descartável de 20 ml,
- 01 ampola de água bi-destilada de 10ml
- 01 catéter venoso periférico,
- 01 álcool swab,
- 01 equipo de bomba de infusão,
- 01 frasco de soro fisiológico 0,9% com 250 ml.

Neste caso é necessário também acrescentar a taxa cobrada pelo uso da bomba de infusão, que é cobrada por hora de uso, no caso do infliximabe 2 (duas horas).

Os preços destes materiais seguiram a Revista Brasíndice, Janeiro de 2006, preço máximo ao consumidor, 18%, conforme anexo 2.

Os custos dos exames realizados para o monitoramento dos efeitos dos DMARDs foram baseados na Tabela de Honorários Médicos da Associação Médica Brasileira, 1992, CH de R\$ 0,27, conforme anexo 3.

4.5.2 Dados de Efetividade

Para representar os desfechos de forma clínica foram escolhidos os indicadores de efetividade baseados em pacientes que encontram 20% de melhora no critério do AMC, índice de ACR 20 atingido, levantados através de revisão de literatura.

Foram selecionados os artigos Therapeutic Strategies for Rheumatoid Arthritis, 2004, e Efficacy, Tolerability and Cost Effectiveness of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and Biologic Agents in Rheumatoid Arthritis, 2005, pois são artigos de revisão compostos de ensaios com desenhos similares, onde

os grupos de pacientes tem doença ativa, já com a adição de MTX, mais o medicamento ativo, ou placebo.

4.6. Avaliação dos Resultados

A avaliação dos resultados se baseia em modelo farmacoeconômico, analisando alternativas de tratamento sob a perspectiva do pagador e

Para a definição dos cálculos, foi calculada a dose diária dos medicamentos recomendada pelo Consenso, considerando as doses médias preconizadas em um paciente de 70 kg e os medicamentos baseados na sua nomenclatura, segundo as Denominações Comuns Brasileiras (DCB), RDC nº 268, de 26/09/2003.

A segunda etapa consistiu em identificar as marcas comerciais disponíveis que correspondiam aos medicamentos elencados para a análise, com base na literatura e informações do Dicionário de Especialidade Farmacêuticas DEF 2005/06.

As marcas de cada princípio ativo foram classificadas em produtos de referência, genéricos ou similares e assim elencados somente os produtos considerados de referência, conforme Agência Nacional de Vigilância Sanitária, para esta análise, conforme anexos 4 a 10.

Os preços dos produtos farmacêuticos foram retirados do periódico Brasíndice e transformados matematicamente para identificar o preço por unidade (mg) para cada medicamento; a seguir, aplicando-se as quantidades por dose preconizadas pelo Consenso, obteve-se o custo por dose de medicamento.

Para o medicamento leflunomida foi utilizado o preço do comprimido de 100mg durante os três primeiros dias de tratamento, dando continuidade com o comprimido de 20mg até o final, pela particularidade do seu regime de dose, que se inicia com 100mg nos três primeiros dias, e depois passa a 20mg.

Já para o infliximabe, o preço para um paciente de 70Kg foi baseado no consumo de 3 frascos, considerando que este não pode ser reaproveitado com o número de aplicações baseada no horizonte temporal, referente a cada ciclo de tratamento. Foram consideradas 18 aplicações para o período de 33 meses, 22 aplicações para o período de 39 meses e 26 aplicações para 48 meses.

Ao custo dos medicamentos foi somado o custo dos materiais e monitoramento referente ao uso de cada DMARD e então foi calculado o custo de cada etapa de tratamento, conforme anexo 11.

Por fim, o custo dos ciclos de tratamento foi obtido pela somatória dos custos das etapas de tratamento envolvidas em cada um deles, obedecendo o intervalo de tempo determinado como premissa no modelo, e a porcentagem de pacientes que atingirem o ACR 20 de acordo com cada etapa de tratamento, até chegarmos ao horizonte temporal do estudo.

Os indicadores de custo foram considerados de acordo com o anexo 13.

A representação gráfica destes ciclos está demonstrada através das seguintes árvores de decisão:

Figura 5. Estrutura geral do modelo de Markov para artrite reumatóide, que ilustra o tratamento para um paciente respondedor ao MTX, Ciclo 1 (Nurmohamed, Dijkamans, 2005).

RESP.= paciente que atinge 20% de melhora no critério do ACR; S/ RESP.= paciente que não atinge 20% de melhora no critério do ACR; MTX = metotrexato;

Figura 6. Estrutura geral do modelo de Markov para artrite reumatóide, que ilustra as distintas opções para um paciente com resposta parcial ao MTX, submetido às etapas de tratamento do Ciclo 2 (O'Dell, 2004; Nurmohamed, Dijkamans, 2005;).

RESP.= paciente que atinge 20% de melhora no critério do ACR; S/ RESP.= paciente que não atinge 20% de melhora no critério do ACR; MTX = metotrexato; SSZ = sulfassalazina; HDX = hidroxycloquina

Figura 7. Estrutura geral do modelo de Markov para artrite reumatóide, que ilustra as distintas opções para um paciente com refratário, submetido às etapas de tratamento do Ciclo 3 (O'Dell, 2004; Nurmohamed, Dijkamans, 2005).

RESP.= paciente que atinge 20% de melhora no critério do ACR; S/ RESP.= paciente que não atinge 20% de melhora no critério do ACR; MTX = metotrexato; SSZ = sulfassalazina; HDX = hidroxycloquina; LEFLU = leflunomida

Figura 8. Estrutura geral do modelo de Markov para artrite reumatóide, que ilustra as distintas opções para um paciente intolerante ao MTX, submetido às etapas do Ciclo 4 (O'Dell, 2004; Nurmohamed, Dijkamans, 2005).

RESP.= paciente que atinge 20% de melhora no critério do ACR; S/ RESP.= paciente que não atinge 20% de melhora no critério do ACR; MTX = metotrexato; SSZ = sulfassalazina; HDX = hidroxicloroquina; LEFLU = leflunomida

Figura 9. Estrutura geral do modelo de Markov para artrite reumatóide, que ilustra a opção de tratamento para um paciente que inicia com a combinação MTX e infliximabe (O'Dell, 2004; Nurmohamed, Dijkamans, 2005).

RESP.= paciente que atinge 20% de melhora no critério do ACR; S/ RESP.= paciente que não atinge 20% de melhora no critério do ACR; MTX = metotrexato

4.7 Análise de Sensibilidade

Este é um procedimento analítico pelo qual se avalia a solidez dos resultados encontrados no estudo, por intermédio da mudança de variáveis chave dentro do modelo.

Neste caso, foi feita a variação da porcentagem de eficácia do metotrexato, utilizando os valores de resposta para chegar ao índice de ACR 20 de 45%, 50% e 55%, e também do infliximabe para 62% quando MTX equivale a 45%.

Com o objetivo de dar robustez ao resultado encontrado no estudo, foi feita uma análise de sensibilidade modificando a variável porcentagem de resposta para atingir o índice de ARC 20 com o medicamento metotrexato por esta variável ser de grande importância no estudo.

5 RESULTADOS

5.1 Custo por dose de medicamentos utilizados para o tratamento da artrite reumatóide

Os resultados consolidados contendo o custo por dose dos fármacos, obtidos a partir da dose indicada pelo Consenso utilizados para o tratamento em questão, de acordo com cada princípio ativo, são apresentados na tabela abaixo:

Tabela 6. Custo por dose dos medicamentos utilizados de acordo com princípio ativo para o tratamento da artrite reumatóide, baseado nos preços de referência.

<i>PRINCÍPIO ATIVO</i>	<i>CUSTO DA DOSE (R\$)</i>
ibuprofeno	3,12/dia
infliximabe	10.256,19/aplicação
leflunomida 20mg	10,16/dia
leflunomida 100mg	50,83/dia
metotrexato	2,29/semana
sulfassalazina	3,46/dia
hidroxicloroquina sulfato	2,44/dia
prednisona	1,27/dia

5.2 Custo das Etapas de Tratamento

Na tabela abaixo estão discriminados o custo dos indicadores dentro de cada etapa de tratamento utilizada no modelo, de acordo com o tempo pertinente a cada um deles estipulado como premissa.

Tabela 7. Custo dos componentes dentro do custo total de cada etapa de tratamento para artrite reumatóide, de acordo com o modelo analítico

<i>Etapa</i>	<i>Horizonte Temporal</i>	<i>Indicadores</i>	<i>Custo (R\$)</i>
1	3 meses	Medicamentos Exames	422,58 260,82
2A	6 meses	Medicamentos Exames	1.907,16 881,28
2B	6 meses	Medicamentos Exames	2.741,01 521,64
3	6 meses	Medicamentos Exames	2.795,97 1.043,28
4	6 meses	Medicamentos Materiais Exames	52.106,11 1.230,70 541,89

A figura abaixo mostra os custos totais de cada uma destas etapas.

Figura 10. Custos diretos totais de medicamentos, materiais médico-hospitalares e monitoramento referente às etapas de tratamento baseadas no Consenso.

5.3 Impacto dos custos dentro de cada etapa de tratamento

As figuras a seguir ilustram o peso referente a cada tipo de indicador de custo direto, medicamento, material e exames laboratoriais provenientes do monitoramento pelo uso dos DMARDs, dentro de cada etapa de tratamento.

Figura 11. Peso econômico de cada tipo de indicador de custo direto dentro da 1ª Etapa de tratamento.

Figura 12. Peso econômico de cada tipo de indicador de custo direto dentro da Etapa 2A de tratamento.

Figura 13. Peso econômico de cada tipo de indicador de custo direto dentro da Etapa 2B de tratamento.

Figura 14. Peso econômico de cada tipo de indicador de custo direto dentro da 3ª Etapa de tratamento.

Figura 15. Peso econômico de cada tipo de indicador de custo direto dentro da 4ª Etapa de tratamento.

5.4. Efetividade dos tratamentos

Foram selecionados 93 estudos com dados relacionados à artrite reumatóide, suas formas de tratamento e os custos envolvidos com a doença. Destes, foram incluídos apenas estudos que descrevem indicadores de efetividade representados por:

- 01 estudo de caso-controle;
- 03 análises econômicas;
- 16 revisões sistemáticas, sendo duas juntas com análise econômica;
- 04 artigos de revisão;
- 03 estudos observacionais;
- 02 ensaios clínicos; e
- 01 meta-análise.

Os restantes 64 artigos foram excluídos por não apresentar a eficácia ou efetividade dos tratamentos de forma que estas possam ser quantificadas para dar suporte a análise de custo efetividade. As razões das exclusões foram baseadas na elegibilidade do critério metodológico, que está ligado as características do paciente envolvido e o horizonte temporal do estudo. A tabela abaixo descreve estes estudos.

Tabela 8. Resumo dos artigos estudados referentes ao tratamento da AR e os custos envolvidos.

Autor, ano	Desenho estudo	Tempo	Comparações	Outcome 1º	População	Resultados
Abu-shakra M. et al, 1998	Estudo caso-controle	Compara aspectos radiográficos e clínicos, com avaliação a cada 6 meses	Pacientes AINEs x pacientes DMARDs em clínica reumatológica	Nº de articulações danificadas	Paciente com doença ativa	Paciente s/ DMARD x paciente c/ DMARD = 7,2%, 13,8%
Anis A.H. et al, 1996	Análise econômica de custo-efetividade	Modelo de análise de decisão baseado em meta-análise Duração 1 ano	CyA x placebo D-penicilamina x placebo Azatioprina x placebo	Redução de articulações sensíveis	Paciente com AR severa	CyA x pl = 35,5%, 17,4%
Blumenauer B. et al, 2006	Revisão sistemática	Ensaios clínicos com, no mínimo, 6 meses de duração	Etanercepte (10 ou 25mg 2 x semana)+MTX x MTX Etanercepte x MTX Etanercepte x placebo	Melhora de no mínimo 20% nos sintomas (ACR 20)	Pacientes com doença ativa	Etanercepte 10mg (2xs) x pl = 51%, 11%, NNT 3 Etanercepte 25mg (2xs) x pl = 64%, 15%, NNT 2 Etanercepte 10mg (2xs) x pl = 51%, 11%, NNT 3 Etanercepte 25mg (2xs) x pl = 64%, 15%, NNT 2
				Melhora de no mínimo 50% nos sintomas (ACR 50)		Etanercepte 10mg (2xs) x pl = 24%, 5%, NNT 5 Etanercepte 25mg (2xs) x pl = 39%, 4%, NNT 3
				Melhora de no mínimo 70% nos sintomas (ACR 70)		Etanercepte 25mg (2xs) x pl = 15%, 1%, NNT 7
Blumenauer B. Et al, 2006	Revisão sistemática	Ensaios clínicos randomizados com, no mínimo, 6 meses de duração	Infliximabe (1, 3, 5 e 10mg/Kg)+MTX x MTX Infliximabe (1, 3, 5 e 10mg/Kg) x placebo	Melhora de no mínimo 20%, 50% e 70% nos sintomas (ACR 20, 50 e 70)	Paciente com diagnóstico de artrite reumatóide	Infliximabe 3mg/Kg (cada 8s) x pl = 53%, 20% e NNT 3,03 (ACR20); 26%, 5% e NNT 4,76(ACR50); 8%, 0% e NNT 12,5(ACR70) Infliximabe 3mg/Kg (cada 4s) x pl = 49%, 19% e NNT 3,33; 32%, 4% e NNT 3,57; 10%, 0% e NNT 10 Infliximabe 10mg/Kg (cada 8s) x pl = 53%, 20% e NNT 2,78; 30%, 5% e NNT 4,17; 17% e 0% e NNT 5,88 Infliximabe 10mg/Kg (cada 4s) x pl = 55%, 19% e NNT 2,78; 28%, 4% e NNT 4,17; 11%, 0% e NNT 9,09

Blumenauer B. Et al, 2003	Artigo de revisão	Artigos que tenham DMARDs específicos e o efeito do resultado em QOL	DMARDs	QOL	Paciente com AR refratária	MTX, CyA, glicocorticóides, etanercepte e infliximabe melhoram QOL nestes pacientes
Cannella & O'Dell, 2003	Revisão	Revisão de ensaios recentes e relevantes no tratamento da AR	Tratamentos com DMARDs convencionais, biológicos em monoterapia e terapia combinada	-----	-----	Levantamento de ensaios clínicos relevantes para o tratamento com DMARDs e a média de seu custo mensal no sistema Medscape.
Chiou C.F. et al, 2004	Análise econômica tipo custo-utilidade	Estimar custo e consequência dos biológicos 16 estudos publicados Duração 1 ano	Adalimumabe 40mg cada 2 semanas com ou sem MTX 15mg/semana Anakira 100mg/dia com ou sem MTX 15mg/semana Etanercepte 25mg 2x/semana com ou sem MTX 15mg/semana Infliximabe 3mg/Kg cada 8 semanas + MTX 15mg/semana	Melhora de no mínimo 20%, 50% e 70% nos sintomas (ACR 20, 50 e 70)	Paciente com artrite reumatóide moderada a severa	Adalimumabe = 46% (ACR20), 22% (ACR50), 12% (ACR70) Anakira = 43%, 19%, 1% Etanercepte = 71%, 40%, 17% Adalimumabe+MTX = 67,2%, 55,2%, 26,9% Anakira+MTX = 42%, 24%, 10% Etanercepte+MTX = 82%, 59%, 36% Infliximabe+MTX = 50%, 27%, 8%
Choi et al., 2002	Estudo de coorte	Estudo prospectivo me 1240 pacientes para verificar mortalidade com o uso de MTX	Dados dos pacientes eram computados em uma base de dados a cada visita médica, como demográficos, clínicos, laboratoriais e depoimentos dos pacientes que usavam MTX e outros DMARDs	-----	Pacientes com AR	Hazard ratio 0,4 (95% IC 0,2-0,8) para o MTX versus outros
Choi H.K. et al, 2004	Estudo observacional	Modelo de custo-efetividade com horizonte temporal de 6 meses	Comparar: Etanercept Leflunomida MTX SSZ Não agente	Melhora de no mínimo 20% nos sintomas (ACR 20)	Paciente primário	SSZ = 39% MTX = 38% Leflunomida = 38% Etanercepte = 56%
Clark W. et al, 2004	Revisão sistemática e análise econômica	Ensaios Clínicos 6 meses	Evidências clínicas e custo-efetividade do anakira com placebo	Melhora de no mínimo 20% nos sintomas (ACR 20)	Adultos com artrite reumatóide	NNT = 7 IC 5 a 11
De Broe S. et al, 1999	Revisão	Revisão de efetividade, custo e utilidade, com revisões sistemáticas, meta-análises e ensaios controlados randomizados Duração de 24 semanas	Leflunomida x SSZ e/ou placebo	Articulações inflamadas,	Pacientes com AR baseada no critério do ACR	Somente um ensaios sugere que leflunomida é similar em eficácia que SSZ, mas diferente em efeitos colaterais, possibilitando um mais rápido princípio de eficácia por resultado mensurado.

Furst, 2002	Revisão	Levantar mecanismo de ação, farmacologia, eficácia e toxicidade do MTX	Dados de estudos placebo controlados e ensaios com MTX em monoterapia ou em terapia combinada.	Articulações inflamadas, questionários para avaliação de QOL e exames laboratoriais		MTX causa menos descontinuidade na terapia que os outros DMARDs.
Hewitson P.J. et al, 2000	Revisão	Efetividade, segurança e custos Revisões sistemáticas, meta-análises e ensaios controlados randomizados Duração de 24 semanas	Leflunomida x placebo ou outro DMARD	Melhora de no mínimo 20% nos sintomas (ACR 20)	Pacientes com AR baseada no critério do ACR	LFM é superior ao placebo e similar em eficácia à SSZ e MTX, com diferencial nos efeitos colaterais
Hoechstberg M.C. et al, 2001	Revisão sistemática	Estudos placebo-controlados e ensaios clínicos duplo-cego randomizados, de 24 a 30 semanas de tratamento	Adição do tratamento anti-TNF versus placebo ou outros DMARDs		Paciente com resposta incompleta ao MTX	Diferença absoluta entre droga ativa x pl = 37-44%, NNT 2 a 4 CyA x pl = 48%, 16%, NNT 3 Etanercepte x pl = 71%, 27%, NNT 2 Infliximabe x pl = 53%, 20%, NNT 3 Leflu x pl = 46%, 20%, NNT 4
Hoechstberg M.C. et al, 2003	Artigo de revisão	Dados de estudos placebo controlados, duplo-cegos, ensaios clínicos randomizados com pelo menos 24 semanas.	Usar método de ajuste de comparação indireta para comparar eficácia dos anti-TNF adalimumabe, etanercepte e infliximabe	Melhora de no mínimo 20%, 50% e 70% nos sintomas (ACR 20, 50 e 70)	Paciente com AR e resposta incompleta ao MTX	Os três medicamentos tem eficácia similares.
Jobanputra P., 2002	Revisão sistemática e avaliação econômica	Ensaios controlados randomizados (RCT)	Infliximabe (1, 3, 5 e 10mg/Kg)+MTX x placebo Infliximabe (1, 3, 5 e 10mg/Kg) x placebo Etanercepte (10 ou 25mg 2xsemana)	Melhora de no mínimo 20%, 50% e 70% nos sintomas (ACR 20, 50 e 70)	Paciente com diagnóstico de artrite reumatóide	Etanercepte x pl = RR 4,29(95%CI:3,12, 5,88) (ACR20), RR 5,90(95%CI :3,44, 10,12) (ACR50), RR 9,60 (95%CI :2,74, 33,68) (ACR70) Infliximabe x pl = RR 3,55 (95%CI :2,33, 5,41), RR 4,30 (95%CI :2,37, 7,80), RR 7,76 (95%CI :1,94, 31,15)
Jones G. et al, 2003	Revisão sistemática	Ensaios placebo-controlados randomizados Duração 24 semanas	Todas as intervenções farmacêuticas foram eleitas CyA, infliximabe, SSZ, leflunomida, MTX, ouro parenteral, corticosteróides, auranofina, interleucina I, IL-1-RA, hidroxilcloroquina, cloroquina, pamidronato, minociclina, ciclofosfamida e D-penicilamina.	Score radiográfico de erosões ósseas nas articulações	Paciente com doença ativa	Infliximabe, leflunomida, MTX, ouro parenteral, SSZ e corticóides melhores que placebo (ordem melhor para pior)
Kremer et al, 2002	Ensaio placebo-controlado, randomizado, duplo-cego	Estudo com 20 centros (Estados Unidos e Canadá), por 24 semanas	Leflunomida ou placebo ligado a terapia com MTX já existente	ACR 20	Pte com AR persistente em uso de MTX a pelo menos 6 meses	Leflunomida x pl = 46,2% x 19,5%
Maini R. et al, 1999	Ensaios clínicos	Ensaios clínicos duplo-cego com	MTX x infliximabe+MTX a	Pacientes com AR	Paciente com	Infliximabe+MTX foi mais eficaz

cc-1-21

	randomizado Fase III	428 pacientes que tenham recebido MTX a, pelo menos, 3 meses	cada 0, 2, 6 e cada 4 ou 8 semanas	baseada no critério do ACR	doença ativa	que o MTX em monoterapia.
Nurmohamed M.T., Dijkamans Bem A.C., 2005	Artigo de revisão	Revisão que discute eficácia, segurança e custo dos DMARDs	DMARDs convencionais e biológicos, tanto em monoterapia como em terapia combinada	Articulações doloridas edemaciadas	Pte refratário	MTX 15mg/s x pl = Articulações doloridas = 39% Articulações edemaciadas = 29%
				Efetividade	Pte refratário	MTX até 15mg/s x pl = 60%
				Falta de eficácia	Pte refratário	SSZ x MTX = 47%, 25%
				Eficácia	Pte refratário	Leflu+MTX = 53%
				ACR 20	Pte refratário	Leflu x pl = 46%, 20%
				Eficácia	Pte refratário	Infliximabe 10mg/Kg x pl = 79%, 8%
				Eficácia	Pte refratário	Infliximabe 1, 3 e 10mg/Kg+MTX x MTX = 55%, 35%
				ACR 20	Pte refratário	Infliximabe 3 e 10mg/Kg x pl = 53%, 58%, 20%
				ACR 20	Pte refratário	Etanercepte 25mg/s x pl = 59%, 11%
				ACR 20	Pte refratário	Etanercepte 25mg/s+MTX x MTX+pl = 71%, 27%
				ACR 20	Pte primário	Etanercepte 25mg/s x MTX = 72%, 59%
				ACR 20	Pte primário	Etanercepte+MTX x etanercepte x MTX = 85%, 76%, 75%
				ACR 20	Pte refratário	Adalimumabe 40mg x pl = 46%, 15%
				ACR 20		Adalimumabe 40mg x pl = 53%, 35%
				ACR 20		Anakira 100mg+MTX x pl = 38%, 6%
O'Dell J., 2004	Artigo de revisão	-----	Respostas de terapia medicamentosa de sete estudos que envolveram pacientes recebendo metotrexato e outro DMARD	Melhora de no mínimo 20% nos sintomas (ACR 20)	Todos pacientes recebiam MTX quando adicionou-se outro DMARD	Etanercepte x pl = 71% Infliximabe x pl = 58% Anakira x pl = 42% Adalimumabe x pl= 66% Ciclosporina x pl= 48% SSZ x HDX x SSZ+HDX = 30%, 55%, 71% Leflunomida x pl = 46%
Osiri M. et al, 2006	Revisão sistemática	Ensaios randomizados controlados e ensaios clínicos controlados	Leflunomida (20-25mg/dia-100mg 3 dias) x placebo ou outros DMARDs	Melhora de no mínimo 20% nos sintomas (ACR 20)	Paciente com diagnóstico de artrite reumatóide	Leflu x pl = RR 0,52 (95%CI:0,40, 0,66) e NNT 3,6
Suarez-Almazor M.E. et al, 2005	Revisão sistemática	Ensaios controlados randomizados e ensaios clínicos controlados	Antimaláricos x placebo Cloroquina >= 250mg/dia ou	SMDs (diferenças médias padronizadas)	Paciente com diagnóstico de	Cloroquina 250mg/d x pl = -0,33 a -0,52

		Duração >= 6 meses	hidroxicloroquina >= 400mg/dia x placebo		artrite reumatóide	
Suarez-Almazor M.E. et al, 2006	Revisão sistemática	Ensaios controlados randomizados e ensaios clínicos controlados (CCT) Duração 12 meses	MTX oral ou parenteral dose mínima 7,5mg/semana x placebo	WMDs (diferenças peso médio) para articulações, dor, e avaliação global e funcional	Paciente refratário com AR severa	MTX 7,5mg/s x pl entre -0,43 a -1,5
Suarez-Almazor M.E. et al, 2006	Revisão sistemática	Ensaios controlados randomizados e ensaios clínicos controlados Duração 6 meses	SSZ x placebo SSZ 1,5gr/dia (mínimo) x placebo	WMDs Articulações sensíveis	Paciente com diagnóstico de artrose reumatóide	SSZ 1,5gr/d x pl = -0,49
Verhoeven A.C. et al, 1998	Análise econômica	Ensaio controlado randomizado multi-cêntrico Duração 56 semanas	Terapia combinada "step-down" com prednisolona, MTX e SSZ x SSZ	Índice de melhora "pool"	Paciente precoce, com doença ativa	Pred+MTX+SSZ x SSZ = 1,1 (QALY), 0,9 (QALY)
Verhoeven A.C. et al, 1998	Revisão Sistemática	Ensaios controlados randomizados Duração 2 anos	Terapias combinadas em artrose reumatóide	Medidas da Organização Mundial da Saúde e Liga Internacional de Associações de Reumatologia	Paciente com AR, com a doença de 1 a 11 anos	Para AR precoce, terapia Step-down com corticosteróides aumentam a eficácia com toxicidade menor ou aceitável. Em pacientes tardios, CyA melhora a resposta clínica subótima que MTX, e a tripla combinação MTX, SSZ e HDX parece clinicamente melhor que seus componentes.
Warsi A. Et al, 2003	Revisão	Ensaios controlados randomizados e não randomizados	Comparar efeito dos programas de educação de auto-gerenciamento da doença	Dor e incapacidade	Paciente com AR ou osteoartrite	Estes programas tem pequeno efeito na dor e incapacidade.
Weinblatt M.E. et al, 1999	Meta-análise	Ensaios randomizados controlados, comparando no mínimo, duas monoterapias	SSZ 2gr/dia x HDX 350mg/dia Penicilamina 337mg/dia, ouro 25mg/dia e placebo	Articulações doloridas Articulações edemaciadas, testes laboratoriais, dor	Paciente com AR adultos	SSZ melhora a atividade da AR comparada ao placebo, Mas com mais eventos adversos
Zink A. Et al, 2005	Estudo observacional	Dados de instituição da Alemanha, onde 511 pacientes tratados com etanercepte, 343 com infliximabe, 70 anakira e 599 controles	Comparar os casos com biológicos e DMARDs			Depois de 12 meses a continuidade do tratamento ficou similar 68,6% etanercepte e 65,4% infliximabe e 59% para anakira

5.5 Custo dos ciclos de tratamento

Para calcular os custos dos ciclos de tratamento, foram utilizados índices de efetividade baseados na revisão, em artigos dos autores O'Dell J., 2004, e Nurmohamed M.T., Dijkamans Bem A.C., 2005 (**Therapeutic Strategies for RA – Artigo de Revisão e Efficacy, Tolerability and Cost-Effectiveness of DMARDs and Biologic Agents in RA**), conforme descritos abaixo:

- Metotrexato: 60% para atingir índice de ACR 20;
- Metotrexato+SSS+HDX: 71% para atingir índice de ACR 20;
- Metotrexato+Leflunomida: 46% para atingir índice de ACR 20;
- Metotrexato+infliximabe: 58% para atingir índice de ACR 20.

As tabelas abaixo refletem o impacto da efetividade no custo total dos ciclos de tratamento.

Tabela 9. Impacto da efetividade baseados no indicador de índice de ACR 20 atingido em pacientes com artrite reumatóide, no Ciclo 1 de tratamento.

	Nº Pacientes	Etapa 1
T 0	100	
T 0 - 48º mês		100 x 683,40
TOTAL		R\$ 68.340,00
Efetividade		0,6
Custo/Efetividade		R\$ 113.900,00

Tabela 10. Impacto da efetividade baseados no indicador de índice de ACR 20 atingido em pacientes com artrite reumatóide, no Ciclo 2 de tratamento.

	Nº Pacientes	Etapa 1	Etapa 2A	Etapa 4	
T 0	100				
T 0 - 3º mês		100 x R\$ 683,40			
T 3º - 9º mês		60 x R\$ 683,40	40 x R\$ 2.788,44		
T 9º - 48º mês		60 x R\$ 683,40	28 x R\$ 2.788,44	12 x R\$ 53.898,70	
TOTAL		R\$ 150.348,00	R\$ 189.613,92	R\$ 646.784,40	R\$ 986.746,32
Efetividade					0,58
Custo/Efetividade					R\$ 1.701.286,76

Tabela 11. Impacto da efetividade baseados no indicador de índice de ACR 20 atingido em pacientes com artrite reumatóide, no Ciclo 3 de tratamento.

Tempo Meses	Nº Pacientes	Etapa 1	Etapa 2A	Etapa 3	Etapa 4	
T 0	100					
T 0 - 3°		100 x R\$ 683,40				
T 3° - 9°		60 x R\$ 683,40	40 x R\$ 2.788,44			
T 9° - 15°		60 x R\$ 683,40	28 x R\$ 2.788,44	12 x R\$ 3.839,25		
T 15° - 48°		60 x R\$ 683,40	28 x R\$ 2.788,44	5 x R\$ 3.839,25	7 x R\$ 53.898,70	
TOTAL		R\$ 191.352,00	R\$ 267.690,24	R\$ 65.267,25	R\$ 377.290,90	R\$ 901.600,39
Efetividade						0,58
Custo/Efetividade						R\$ 1.554.483,43

Tabela 12. Impacto da efetividade baseados no indicador de índice de ACR 20 atingido em pacientes com artrite reumatóide, no Ciclo 4 de tratamento.

Tempo Meses	Nº Pacientes	Etapa 1	Etapa 2B	Etapa 4	
T 0	100				
T 0 - 3°		100 x R\$ 683,40			
T 3° - 9°		60 x R\$ 683,40	40 x R\$ 3.262,65		
T 9° - 48°		60 x R\$ 683,40	18 x R\$ 3.262,65	22 x R\$ 53.898,70	
TOTAL		R\$ 150.348,00	R\$ 189.233,70	R\$ 1.185.771,40	R\$ 1.525.353,10
Efetividade					0,58
Custo/Efetividade					R\$ 2.629.919,14

Tabela 13. Impacto da efetividade baseados no indicador de índice de ACR 20 atingido em pacientes com artrite reumatóide, no Ciclo 5 de tratamento.

Tempo Meses	Nº Pacientes	Etapa 1
T 0	100	
T 0 - 48°		100 x R\$ 53.898,70
TOTAL		R\$ 5.389.870,00
Efetividade		0,58
Custo/Efetividade		R\$ 9.292.879,31

A relação custo/efetividade por paciente, por índice de ACR 20 atingido está demonstrada no gráfico abaixo:

Figura 16. Relação custo/efetividade entre as alternativas de ciclos de tratamento utilizadas no modelo, por índice de ACR 20 atingido.

5.6 Análise de Sensibilidade

Este é um procedimento analítico pelo qual se avalia a solidez dos resultados encontrados no estudo, por intermédio da mudança de variáveis chave dentro do modelo.

Neste caso, foi feita a variação da porcentagem de eficácia do metotrexato, utilizando os valores de resposta para chegar ao índice de ACR 20 de 45%, 50% e 55%, por esta variável ser de grande importância no estudo. Os cálculos estão representados nos anexos 14 a 28.

As figuras abaixo descrevem a diferença de custo dos ciclos de tratamento que envolvem estes medicamentos.

Figura 17. Comparação dos custos dos ciclos de tratamento com o indicador de efetividade de índice de ACR 20 atingido pelo metotrexato de 45%.

Figura 18. Comparação dos custos dos ciclos de tratamento, com o indicador de efetividade de índice de ACR 20 atingido pelo metotrexato de 50%.

Figura 19. Comparação dos custos dos ciclos de tratamento, com o indicador de efetividade de índice de ACR 20 atingido pelo metotrexato de 55%.

Figura 20. Comparação dos custos dos ciclos de tratamento, com o indicador de efetividade de índice de ACR 20 atingido pelo metotrexato de 45% e infliximabe 62%.

A figura abaixo mostra o impacto da efetividade/eficácia do metotrexato dentro dos ciclos de tratamento.

Figura 21. Comparação dos custos dos 5 ciclos de tratamento segundo variação de porcentagem de efetividade/eficácia do metotrexato.

Figura 22. Comparação dos custos dos 2 ciclos com metotrexato com 45% de eficácia, segundo a variação do infliximabe de 58% e 62% d.

6 DISCUSSÃO

Diante do enorme número de variáveis que envolvem o tratamento de um paciente com artrite reumatóide, o impacto econômico desta doença é bastante relevante no planejamento de custeio da saúde.

Segundo a Organização Mundial da Saúde, até o ano de 2020 as doenças crônicas representarão a principal fonte de morbidade e incapacidade para a população mundial. Em termos gerais, responderão por 2/3 dos impactos provocados pelas doenças em termos globais gerando enormes custos financeiros e sociais para os governos e sociedades nacionais (WHO, 2003).

Assim os serviços de saúde enfrentam o desafio de administrar a saúde de forma eficiente, ou seja, aproveitar da melhor maneira os recursos que são escassos com sua utilização, tendendo a aumentar cada vez mais de acordo com o aumento da população e expectativa de vida, decorrente do uso de novas tecnologias.

Com o objetivo de quantificar ao menos parte deste impacto econômico para a sociedade, foi desenvolvido um modelo econômico que seguiu os princípios da Análise de Markov, baseando-se em revisão de literatura e considerando os custos diretos dos medicamentos, dos materiais médico-hospitalares utilizados em sua administração, e dos exames laboratoriais necessários para o monitoramento pelo uso das drogas modificadoras do curso da doença, bem como a eficácia destas drogas modificadoras do curso da doença, retiradas de artigos de revisão.

Com a revisão, observou-se a dificuldade de encontrar evidências comparativas de eficácia ou efetividade para o tratamento da artrite reumatóide. Além da diversidade de indicadores utilizados para mensurar este fim e, além disso, existem diversos tipos de pacientes com difícil harmonização de quadro para que pudessem enquadrados na análise.

O índice de ACR20 atingido foi o que apareceu com maior frequência, e por este motivo foi escolhido como indicador neste modelo analítico.

Apesar destes dados de eficácia não significarem a certeza que um nível específico de resposta de um estudo possa ser diretamente comparado a

outro estudo, pela falta de estudos frente à frente (*head-to-head*) entre as terapias escolhidas, eles foram utilizados como indicadores de efetividade. Isto porque não existem ainda, no Brasil, dados suficientes que nos permitam analisar aspectos farmacoeconômicos relevantes no caso da artrite reumatóide.

Este fato resulta em um viés, pois não se podem inferir com segurança se estes resultados de eficácia seriam os mesmos se o paciente iniciasse o tratamento em qualquer um dos ciclos, e fosse nele até o fim. A dúvida fica na eficácia dos DMARDs depois de já ter sido utilizado outro DMARD antes dele.

Como estamos diante de numerosas alternativas de tratamento existentes e muitas variações possíveis em cada uma delas, optou-se em basear este modelo no protocolo de tratamento desenvolvido pela Sociedade Brasileira de Reumatologia, o Consenso Brasileiro para o Diagnóstico e Tratamento da Artrite Reumatóide (LAURINDO *et al*, 2002).

Embora a conduta de tratamento para a AR seja mais complexa e variada do que o apresentado, o tipo de análise usado para este estudo visa, sobretudo, extrair uma parte do processo e avaliar as relações entre os custos de opções terapêuticas cujos preços causam, em geral, maior impacto financeiro no tratamento e qual a influência deste preço no custo do tratamento quando englobamos a eficácia de cada um deles.

Para minimizar a dificuldade de parametrizar as doses utilizadas para cada fármaco, por esta variedade de situações, foi escolhida a dose usual prescrita preconizada pelo Consenso supra mencionado para um paciente que tenha um peso de 70Kg.

Os materiais médico-hospitalares utilizados na administração do infliximabe seguiram o sugerido pela bula do medicamento, e o monitoramento deste paciente seguiu também a frequência em que se baseia o Consenso.

Estas variáveis (medicamentos, materiais e exames), foram catalogadas e seus preços foram retirados de revistas utilizadas para este fim. Desta forma, houve a possibilidade da diferenciação do seu preço de aquisição para o custo total do tratamento medicamentoso, que, no caso, não envolve

somente o preço dos medicamentos, mas a posologia de cada um deles e também o consumo, ou não, de materiais médico hospitalares na sua administração e a necessidade, ou não, de exames laboratoriais.

Segundo *Emery* (2004) o ideal para uma análise econômica para AR é a consideração dos custos diretos e indiretos totais do tratamento ao invés de somente os custos com medicamentos que representam uma pequena porcentagem no total de gastos.

Apesar deste não ser o modelo ideal, pois não está sendo levado em consideração parte importante dos custos diretos (como os eventos adversos oriundos de cada classe de medicamentos), e tão pouco os custos indiretos (que são confirmados como os custos que mais impactam nos pacientes com artrite reumatóide, por esta ser uma doença incapacitante), nos permitiu comparar o custo de cada ciclo e o impacto da eficácia de cada medicamento durante a progressão do paciente em cada um destes ciclos, podendo auxiliar o prescritor a fazer a escolha da terapia.

Em resumo, dentro da metodologia utilizada, foram encontrados obstáculos, como se segue:

- evidências comparativas de eficácia/efetividade, no caso da artrite reumatóide, são uma amostra pequena;

- dos estudos encontrados, pudemos verificar que as DMARDs tem significado de melhora para pacientes com a doença quando falamos de números de articulações danificadas, mas seu resultado não foi utilizado como indicador de efetividade por se tratar de todos os DMARDs, e não especificamente de cada um deles;

- outros indicadores como melhora de, no mínimo, 20, 50 ou 70% dos sintomas, e outros também levaram a vantagem para os DMARDs.

- quando estes foram comparados ao placebo, também demonstraram eficácia ou efetividade. Com a tripla terapia combinada vimos também que é mais eficaz que a monoterapia.

- os biológicos tem eficácia superior frente ao placebo, e quando agregado ao tratamento o MTX esta eficácia fica ainda maior.

- os indicadores de eficácia/efetividade utilizados para os cálculos farmacoeconômicos escolhidos foram os referendados no artigo de revisão

de O'Dell et al, 2004, por se tratarem de pacientes que já haviam recebido MTX, e a ele foi agregado então outro DMARD.

- somente para considerarmos a eficácia/efetividade do MTX, utilizamos o artigo de revisão de Nurmohamed M.T., Dijkamans Bem A.C., 2005, que fala de paciente refratário, que utiliza a dose em monoterapia de até 15mg/semana do medicamento.

O desenvolvimento das etapas de tratamento que compõem este modelo, tiveram como objetivo transportar a prática usual da clínica médica quando falamos na escolha de alguns medicamentos dentro de um grande número de alternativas disponíveis.

Para a Etapa 1, considerada como terapia inicial, a DMARD de escolha foi o MTX. Pois, segundo *Zink, Listing, Kary et al* (2005), a maioria dos pacientes respondem bem à terapia com este medicamento. A Etapa 2 foi dividida em 2A e 2B para contemplar tanto o paciente que tem resposta parcial ao MTX e passa a utilizar a tripla terapia, ou aquele que demonstrou intolerância a este medicamento, substituindo-o pela leflunomida. A Etapa 3 contempla o paciente que não responde também a tripla terapia e passa a utilizar o leflunomide junto com o MTX. Já a Etapa 4 contém os medicamentos que são utilizados pelo paciente refratário, que não responde à nenhuma das alternativas de tratamento disponíveis.

O cálculo de custo destas etapas obedeceu o tempo determinado pelo Consenso para cada uma delas, chegando ao valor de R\$ 683,40, R\$ 2.788,44, R\$ 3.262,65, R\$ 3.839,25 e R\$ 53.898,70 por paciente, para as etapas 1, 2ª, 2B, 3 e 4 respectivamente. Este resultado demonstrou uma progressão de custo já esperada, de acordo com a substituição dos DMARDs mais antigos pelos mais novos, que tem um maior preço de aquisição.

Além do peso econômico gerado por estes medicamentos, a necessidade de monitoramento devido a seu uso também deve ser levada em consideração e não segue a mesma proporção. As etapas 1, 2 A e 3 tiveram 38%, 32% e 27% de seu total de custo representada por este monitoramento; já nas etapas 2B, onde o leflunomide é utilizado sem à combinação com o MTX, e 4, onde o infliximabe é utilizado em combinação com o MTX, este custo representou apenas 16% e 1%.

Este dado vem reforçar a afirmação do impacto do preço destes medicamentos dentro do custo total do tratamento.

Kavanaugh *et al* também concluíram, através de um modelo de análise de decisão, que o determinante principal do custo total do agente biológico foi o custo do medicamento.

Dentro da ótica do nosso modelo, que é fundamentado na evolução do paciente em ciclos de tratamento, estes ciclos foram baseados na possibilidade do paciente permanecer em uma determinada etapa ou transitar para outra etapa, de acordo com a resposta ao tratamento, ou à evolução da enfermidade por um horizonte temporal de 48 meses.

Entre os cinco ciclos elaborados, os quatro primeiros foram desenvolvidos para refletir situações clínicas já existentes. O primeiro ciclo é fundamentado naquele paciente que responde bem à terapia inicial com MTX e por isso se mantém nele durante os 48 meses do estudo. Este ciclo resultou na razão de custo/eficácia mais baixa entre todas as outras alternativas estudadas, ou seja, o menor valor para um paciente atingir o índice de ACR20.

Este custo é importante quando sabemos que as atuais diretrizes de tratamento são a favor da detecção da doença com um diagnóstico precoce, com início da terapia, em tempo adequado com os medicamentos que possam retardar a progressão da destruição articular, e assim, a incapacidade do paciente.

Se esta terapia for eficaz, e quando comparada a situação hipotética que reflete o ciclo 5, onde o paciente já inicia o tratamento com o biológico, evita-se o gasto de R\$ 9.178.979,31 por paciente que atinge o índice de ACR20, que é a diferença de custo/efetividade encontrada entre eles (ciclo 1 e 5).

Este número é representativo. Quando extrapolado para em torno de 1% da população brasileira (prevalência da artrite reumatóide no Brasil), falamos de 1.800.000 pacientes que poderiam evitar o gasto de R\$ 16.522.162.758.000,00 e permitir a alocação deste valor para uma outra necessidade.

O segundo e quarto ciclos enquadram o paciente que teve resposta parcial ao MTX, e então é feita a tentativa da tripla terapia com a adição de hidroxicloroquina e SSZ; não havendo resposta estes DMARDs são substituídos pelo MTX em combinação com o infliximabe (2º) ou então pela substituição do MTX pelo leflunomide, quando o paciente se mostra intolerante, antes de entrar com MTX e infliximabe (4º), até o final do horizonte temporal dos 4 anos. Os resultados demonstram uma evidente elevação do custo/eficácia no ciclo que representa o paciente intolerante ao MTX, sendo este substituído pelo leflunomide, novamente relacionando o impacto do preço destes medicamentos mais novos no contexto geral dos custos.

Para o paciente refratário, o terceiro ciclo resultou na razão de custo/eficácia para atingir o índice de ACR20 mais vantajosa perante as duas citadas anteriormente (ciclos 2 e 4). Isto pode ser explicado pelo fato de que, apesar deste paciente não ter respondido a nenhuma das alternativas anteriores ao infliximabe, no horizonte temporal do nosso modelo, ele demora mais para utilizar o biológico e pode também ter uma ajuda no resultado pelo acúmulo da ação dos outros medicamentos já utilizados desde o princípio de cada ciclo.

Estes resultados encontrados são confirmados quando obtivemos as mesmas tendências diante da análise de sensibilidade, que demonstrou que a variação da eficácia do MTX (45, 50 e 55%) mantém a mesma tendência da distribuição da razão custo/eficácia, apesar do aumento nos custos dos ciclos. Ou seja, mesmo que este medicamento tenha uma eficácia de 45%, o ciclo que reflete o paciente respondedor durante os 48 meses (1º Ciclo) é mais custo/efetivo.

Foi feita também a comparação dos custos dos ciclos de tratamento com a eficácia do infliximabe de 62% e metotrexato 45%, ainda assim mantendo vantagem para o paciente que utiliza o MTX.

Eles foram de encontro aos descritos por *Ollendorf D.A. et al* (2002), apesar deste refletir a comparação dos custos totais do tratamento de AR durante 1 ano após iniciação de terapia com etanercepte, infliximabe ou leflunomide. Concluiu que os custos foram maiores em 20% para pacientes que receberam

biológicos, sendo que um dado importante encontrado por ele, foi que 83% dos pacientes tratados com leflunomide não necessitaram da adição de agentes biológicos com 1 ano de início da terapia e também não precisaram de um aumento maior de farmacoterapia ou procedimentos invasivos. Os 17% restantes que necessitaram dos biológicos, tiveram um custo menor que aqueles que iniciaram com estes .

Na avaliação de intervenções utilizadas na promoção da saúde, além da segurança, da eficácia (“a intervenção funciona em condições ideais?”), da efetividade (“a intervenção funciona nas condições do dia-a-dia?”) deve-se acrescentar a questão da eficiência. A essência deste elemento é avaliada através da pergunta: “Estamos obtendo o melhor benefício pelos recursos que estamos utilizando?”

Em termos de saúde pública é fundamental analisarmos o quanto a “terapia de passos”, que é aquela que se inicia com o tratamento com fármacos tradicionais e menos onerosos, está sendo eficiente; e o impacto, tanto econômico como social, que traria uma mudança para uma terapia com as mais novas tecnologias.

O tomador de decisão, seja ele o prescritor ou as entidades governamentais, devem ter em mente a eficiência na alocação dos seus recursos, pois para os dois maiores pagadores de serviços médicos no Brasil, o Sistema Único de Saúde e os planos de saúde, os custos relacionados à saúde têm atingido patamares insustentáveis, havendo a necessidade de otimização dos recursos.

Assim, são fundamentais programas de gerenciamento aonde profissionais da saúde com condições técnicas, participem do processo de avaliação dos custos de suas intervenções para a tomada de decisões.

Para que seja concluído algo referente a esta nova classe de medicamentos utilizados para a AR, existe a clara necessidade de estudos prospectivos que levem em consideração os custos indiretos e qualidade de vida relacionados à doença (NURMOHAMED, M.T.; DIJKMANS, B.A.C., 2005).

O modelo de Markov, utilizado por Wong *et al*, concluiu que o infliximabe é custo-efetivo com MTX por 54 semanas suprimindo o valor do custo do medicamento, especialmente quando incluída perda de produtividade (WONG, J.B.; SINGH, G.; KAVANAUGH, A., 2002).

Se as análises farmacoeconômicas relacionadas a esta doença forem restritas somente à custos diretos, como foi o caso do nosso estudo e considerando as limitações já citadas, a razão de custo/efetividade do tratamento com os agentes biológicos são significativamente maiores que os outros medicamentos disponíveis para o tratamento da doença.

Partindo-se do princípio que estes agentes biológicos tenham efeitos benéficos a médio e a longo prazo com a diminuição dos custos indiretos, relacionados principalmente com a perda de produtividade, o seu uso pode reduzir estes custos para o sistema de saúde e assim provar o seu benefício e sua eficiência para os pacientes e para os tomadores de decisão em saúde. Existe a necessidade somente de analisar se os decisores estariam dispostos a arcar com este custo durante a espera da chegada destes benefícios clínicos.

7 CONCLUSÃO

O estudo dos custos diretos das diferentes opções de tratamento da artrite reumatóide, através do desenvolvimento de um modelo analítico baseado em dados da literatura científica, mostrou que os trabalhos publicados ainda não trazem segurança quanto à probabilidade de sucesso do tratamento. Apesar das dificuldades, foi possível construir uma árvore decisão (conforme o modelo de Markov), com base nos dados publicados.

O modelo de análise farmacoeconômica com custos e desfechos de tratamento utilizados para a artrite reumatóide, permitiu concluir que o preço de medicamentos mais recentes, como biológico infliximabe e o leflunomida, com alto preço, impacta de modo relevante, elevando o custo geral do tratamento em relação aos demais fármacos habitualmente utilizados, principalmente quando utilizados como terapia inicial. E que o custo inerente ao monitoramento necessário quando do uso dos medicamentos tem maior impacto no custo total do tratamento quando relacionados aos de menor preço.

Mesmo quando um paciente não responda bem ao metotrexato utilizado nas fases iniciais, ou seja, intolerante a este medicamento, os custos incrementais demonstram que a tripla terapia (metotrexato, sulfassalazina e hidroxicloroquina) devem ser tentados antes dos medicamentos de maior custo (influxibame e leflunomida).

Se o paciente que é tratado com o metotrexato, a terapia *gold standard*, e responde bem clinicamente mantendo sua qualidade de vida, como ocorre em muitos casos, não há necessidade de trocar este medicamento por outro de maior custo (dentre os disponíveis até 2006), pois os dados de literatura indicam que essa troca não irá acrescentar melhora relevante para este paciente. Cabe ao prescritor identificar o paciente não respondedor, o mais rápido possível, e então decidir pelo medicamento com preço superior.

Para melhor tomada de decisão, há necessidade de pesquisas sobre expectativa de efetividade de tratamento de pacientes com artrite reumatóide nas fases iniciais da doença, sem tratamento prévio, e na seqüência de necessidade de alternativas de tratamento. A qualidade das decisões de órgãos ou instituições financiadores de tratamentos dependem dessa informação básica.

Deve haver questionamentos de quanto tratamentos mais caros devam ser usados e para que grupo de pacientes ele é custo-efetivo para ser incluído.

8 ANEXOS

Anexo 1. Preços das unidades dos medicamentos de referência utilizados no modelo, fonte Revista Brasíndice, janeiro de 2006.

Princípio Ativo	Apresentação	Preço (referência) R\$
Ibuprofeno 600mg	comprimido	0,782
prednisona 20mg	comprimido	1,700
hidroxicloroquina 400mg	comprimido	2,333
sulfassalazina 500mg	comprimido	0,586
metotrexato 2,5mg	comprimido	0,766
leflunomida 20mg	comprimido	10,167
leflunomida 100mg	comprimido	50,833
Infliximabe 100mg	injetável	3.418,73

Anexo 2. Preços das unidades dos materiais médico-hospitalares e soluções de grande volume utilizados no modelo, fonte Revista Brasíndice, janeiro de 2006.

Materiais	Marca	Preço R\$
Agulha descartável 40x12	BD	0,16
Agulha descartável 30x7	BD	0,15
Seringa descartável 20ml S LL	BD	2,10
Água bi-destilada 10ml	HI	0,58
Catéter venoso periférico 20G 1,88	BD	6,28
Álcool swabs	BD	0,30
Equipo bomba de infusão INTRAFIX	B/BRAUN	84,96
Solução fisiológica 0,9% 250ml ECOFLAC	B/BRAUN	5,63
Taxa bomba de infusão/hora	tabela	70,00

Anexo 3. Custo dos procedimentos envolvidos com monitoramento referente ao uso das DMARD's, Tabela de Honorários Médicos da AMB, 1992.

Procedimento	Preço R\$
Exame oftalmológico	21,60
Leucograma	5,40
Hemograma completo	8,10
AST	37,53
ALT	37,53
Creatinina	3,78
Raio X de Tórax	14,85
PPD	5,40

Anexo 4. Preços dos diferentes fabricantes do fármaco ibuprofeno apresentados no comércio, PMC de maio de 2006.

Nome Comercial	Laboratório	Dose	Apresentação	Tipo	Preço Unidade
Motrin	Pfizer	600mg	dr	referência	0,782
Dalsy	Abbott	400mg	cp	similar	1,106
Ibuprofan	Bunker	600mg	cp	similar	1,043
Artil	Farmasa	600mg	cp	similar	0,91
Uniptofen	União Química	600mg	cp	similar	0,816
Advil	Whitehall	200mg	cp revestido	similar	0,62
Dorigren DM	Soma	200mg	cp	similar	0,578
Artil	Farmasa	300mg	cp	similar	0,495

Anexo 5. Preços dos diferentes fabricantes do fármaco prednisona apresentados no comércio, PMC de maio de 2006.

Nome Comercial	Laboratório	Dose	Apresentação	Tipo	Preço Unidade
Meticorten	Schering-Plough	5mg	cp	referência	0,583
Meticorten	Schering-Plough	20mg	cp	referência	1,7
Prednisona	Sanval	20mg	cp	Genérico	1,028
Predval	Sanval	20mg	cp	similar	0,761
Prednison	União Química	20mg	cp	similar	0,756
Becortem	Bérgamo	20mg	cp	similar	0,715
Prednison	União Química	5mg	cp	similar	0,439
Becortem	Bérgamo	5mg	cp	similar	0,369
Prednisona	Sanval	5mg	cp	Genérico	0,354
Predval	Sanval	5mg	cp	similar	0,307

Anexo 6. Preços dos diferentes fabricantes do fármaco hidroxycloerquina apresentados no comércio, PMC de maio de 2006.

Nome Comercial	Laboratório	Dose	Apresentação	Tipo	Preço Unidade
Plaquinol	Sanofi-Synthelabo	400mg	cp	referência	2,333
Reuquinol	Apsen	400mg	cp	similar	1,733

Anexo 7. Preços dos diferentes fabricantes do fármaco sulfassalazina apresentados no comércio, PMC de maio de 2006.

Nome Comercial	Laboratório	Dose	Apresentação	Tipo	Preço Unidade
Azulfin	Apsen	500mg	cp	referência	0,856

Anexo 8. Preços dos diferentes fabricantes do fármaco metotrexato apresentados no comércio, PMC de maio de 2006.

Nome Comercial	Laboratório	Dose	Apresentação	Tipo	Preço Unidade
Biometrox	Biosintética	2,5mg	cp	referência	0,766
Reutrexato	Apsen	2,5mg	cp	similar	0,709
Tecnomet	Zodiac	2,5mg	cp	similar	0,9

Anexo 9. Preços dos diferentes fabricantes do fármaco leflunomida apresentados no comércio, PMC de maio de 2006.

Nome Comercial	Laboratório	Dose	Apresentação	Tipo	Preço Unidade
Arava	Aventis	20mg	cp	referência	10,167
Arava	Aventis	100mg	cp	referência	50,83

Anexo 10. Preços dos diferentes fabricantes do fármaco infliximabe apresentados no comércio, PMC de maio de 2006.

Nome Comercial	Laboratório	Dose	Apresentação	Tipo	Preço Unidade
Remicade	Schering-Plough	100mg	IV	referência	3.418,73

Anexo 11. Materiais e exames laboratoriais utilizados dentro de cada etapa de tratamento

Etapas	Materiais	Qtd	Exames	Qtd
1			hemograma	3
			AST	3
			ALT	3
			creatinina	3
2A			exame oftalmológico	1
			leucograma	1
			hemograma	10
			AST	10
			ALT	10
			creatinina	6
2B			hemograma	6
			AST	6
			ALT	6
			creatinina	6
3			hemograma	12
			AST	12
			ALT	12
			creatinina	12
4	agulha 30x7	3	hemograma	6
	agulha 40x12	3	AST	6
	seringa 20ml	3	ALT	6
	água dest. 10ml	3	creatinina	6
	álcool swab	4	RX Tórax	1
	catéter venoso	1	PPB	1
	equipo bomba	1		
	solução fisiológica	1		
	Taxa/hora bomba	2		

Anexo 12. Impacto da efetividade baseados no indicador de índice de ACR 20 e MTX com eficácia de 45% atingido em pacientes com artrite reumatóide, no Ciclo 1 de tratamento.

Tempo Meses	Nº Pacientes	Etapa 1
T 0	100	
T 0 - 48º		100 x 683,40
TOTAL		R\$ 68.340,00
Efetividade		0,45
Custo/Efetividade		R\$ 151.866,67

Anexo 13. Impacto da efetividade baseados no indicador de índice de ACR 20 e MTX com eficácia de 45% atingido em pacientes com artrite reumatóide, no Ciclo 2 de tratamento.

Tempo Meses	Nº Pacientes	Etapa 1	Etapa 2A	Etapa 4
T 0	100			
T 0 - 3º		100 x R\$ 683,40		
T 3º - 9º		45 x R\$ 683,40	55 x R\$ 2.788,44	
T 9º - 48º		45 x R\$ 683,40	39 x R\$ 2.788,44	16 x R\$ 53.898,70
TOTAL		R\$ 129.846,00	R\$ 262.113,36	R\$ 882.379,20
		Efetividade		R\$ 1.254.338,56
				0,58
		Custo/Efetividade		R\$ 2.162.652,69

Anexo 14.

Impacto da efetividade baseados no indicador de índice de ACR 20 e MTX com eficácia de 45% atingido em pacientes com artrite reumatóide, no Ciclo 3 de tratamento.

BIBLIOTECA
Faculdade de Ciências Farmacéuticas
Universidade de São Paulo

Tempo Meses	Nº Pacientes	Etapa 1	Etapa 2A	Etapa 3	Etapa 4
T 0	100				
T 0 - 3º		100 x R\$ 683,40			
T 3º - 9º		45 x R\$ 683,40	55 x R\$ 2.788,44		
T 9º - 15º		45 x R\$ 683,40	39 x R\$ 2.788,44	16 x R\$ 3.839,25	
T 15º - 48º		45 x R\$ 683,40	39 x R\$ 2.788,44	7 x R\$ 3.839,25	9 x R\$ 53.898,70
TOTAL		R\$ 160.599,00	R\$ 370.862,52	R\$ 88.302,75	R\$ 485.088,30
Efetividade					
R\$ 1.104.852,57					
0,58					
Custo/Efetividade					
R\$ 1.904.918,22					

Anexo 15.

Impacto da efetividade baseados no indicador de índice de ACR 20 e MTX com eficácia de 45% atingido em pacientes com artrite reumatóide, no Ciclo 4 de tratamento.

Tempo Meses	Nº Pacientes	Etapa 1	Etapa 2B	Etapa 4
T 0	100			
T 0 - 3º		100 x R\$ 683,40		
T 3º - 9º		45 x R\$ 683,40	55 x R\$ 3.262,65	
T 9º - 48º		45 x R\$ 683,40	39 x R\$ 3.262,65	16 x R\$ 53.898,70
TOTAL		R\$ 129.846,00	R\$ 306.689,10	R\$ 862.379,20
Efetividade				
R\$ 1.298.914,30				
0,58				
Custo/Efetividade				
R\$ 2.239.507,41				

Anexo 16.

Impacto da efetividade baseados no indicador de índice de ACR 20 e MTX com eficácia de 45% atingido em pacientes com artrite reumatóide, no Ciclo 5 de tratamento.

Tempo Meses	Nº Pacientes	Etapas 1
T 0	100	
T 0 - 48°		100 x R\$ 53.898,70
TOTAL		R\$ 5.389.870,00
Efetividade		0,58
Custo/Efetividade		R\$ 9.292.879,31

Anexo 17.

Impacto da efetividade baseados no indicador de índice de ACR 20 e MTX com eficácia de 50% atingido em pacientes com artrite reumatóide, no Ciclo 1 de tratamento.

Tempo Meses	Nº Pacientes	Etapas 1
T 0	100	
T 0 - 48°		100 x 683,40
TOTAL		R\$ 68.340,00
Efetividade		0,5
Custo/Efetividade		R\$ 136.680,00

Anexo 18.

Impacto da efetividade baseados no indicador de índice de ACR 20 e MTX com eficácia de 50% atingido em pacientes com artrite reumatóide, no Ciclo 2 de tratamento.

Tempo Meses	Nº Pacientes	Etapa 1	Etapa 2A	Etapa 4
T 0	100			
T 0 - 3º		100 x R\$ 683,40		
T 3º - 9º		50 x R\$ 683,40	50 x R\$ 2.788,44	
T 9º - 48º		50 x R\$ 683,40	35 x R\$ 2.788,44	15 x R\$ 53.898,70
TOTAL		R\$ 136.680,00	R\$ 237.017,40	R\$ 808.480,50
Efetividade				
Custo/Efetividade				
				R\$ 1.182.177,90
				0,58
				R\$ 2.038.237,76

Anexo 19.

Impacto da efetividade baseados no indicador de índice de ACR 20 e MTX com eficácia de 50% atingido em pacientes com artrite reumatóide, no Ciclo 3 de tratamento.

Tempo Meses	Nº Pacientes	Etapa 1	Etapa 2A	Etapa 3	Etapa 4
T 0	100				
T 0 - 3º		100 x R\$ 683,40			
T 3º - 9º		50 x R\$ 683,40	50 x R\$ 2.788,44		
T 9º - 15º		50 x R\$ 683,40	35 x R\$ 2.788,44	15 x R\$ 3.839,25	
T 15º - 48º		50 x R\$ 683,40	35 x R\$ 2.788,44	6 x R\$ 3.839,25	9 x R\$ 53.898,70
TOTAL		R\$ 170.850,00	R\$ 334.612,80	R\$ 80.624,25	R\$ 485.088,30
Efetividade					
Custo/Efetividade					
					R\$ 1.071.175,35
					0,58
					R\$ 1.846.854,05

Anexo 20.

Impacto da efetividade baseados no indicador de índice de ACR 20 e MTX com eficácia de 50% atingido em pacientes com artrite reumatóide, no Ciclo 4 de tratamento.

Tempo Meses	Nº Pacientes	Etapas 1	Etapas 2B	Etapas 4
T 0	100			
T 0 - 3º		100 x R\$ 683,40		
T 3º - 9º		50 x R\$ 683,40	50 x R\$ 3.262,65	
T 9º - 48º		50 x R\$ 683,40	35 x R\$ 3.262,65	15 x R\$ 53.898,70
TOTAL		R\$ 136.680,00	R\$ 277.325,25	R\$ 808.480,50
Efetividade				
Custo/Efetividade				
				R\$ 1.222.485,75
				0,58
				R\$ 2.107.734,05

Anexo 21.

Impacto da efetividade baseados no indicador de índice de ACR 20 e MTX com eficácia de 50% atingido em pacientes com artrite reumatóide, no Ciclo 5 de tratamento.

Tempo Meses	Nº Pacientes	Etapas 1
T 0	100	
T 0 - 48º		100 x R\$ 53.898,70
TOTAL		R\$ 5.389.870,00
Efetividade		0,58
Custo/Efetividade		R\$ 9.292.879,31

Anexo 22.

Impacto da efetividade baseados no indicador de índice de ACR 20 e MTX com eficácia de 55% atingido em pacientes com artrite reumatóide, no Ciclo 1 de tratamento.

Tempo Meses	Nº Pacientes	Etapas 1
T 0	100	
T 0 - 48º		100 x R\$ 683,40
TOTAL		R\$ 68.340,00
Efetividade		0,55
Custo/Efetividade		R\$ 124.254,55

Anexo 23.

Impacto da efetividade baseados no indicador de índice de ACR 20 e MTX com eficácia de 55% atingido em pacientes com artrite reumatóide, no Ciclo 2 de tratamento.

Tempo Meses	Nº Pacientes	Etapas 1	Etapas 2A	Etapas 4
T 0	100			
T 0 - 3º		100 x R\$ 683,40		
T 3º - 9º		55 x R\$ 683,40	45 x R\$ 2.788,44	
T 9º - 48º		55 x R\$ 683,40	31 x R\$ 2.788,44	14 x R\$ 53.898,70
TOTAL		R\$ 143.514,00	R\$ 211.921,44	R\$ 754.581,80
		Efetividade		R\$ 1.110.017,24
				0,58
		Custo/Efetividade		R\$ 1.913.822,83

Anexo 24.

Impacto da efetividade baseados no indicador de índice de ACR 20 e MTX com eficácia de 55% atingido em pacientes com artrite reumatóide, no Ciclo 3 de tratamento.

Tempo Meses	Nº Pacientes	Etapa 1	Etapa 2A	Etapa 3	Etapa 4
T 0	100				
T 0 - 3º		100 x R\$ 683,40			
T 3º - 9º		55 x R\$ 683,40	45 x R\$ 2.788,44		
T 9º - 15º		55 x R\$ 683,40	31 x R\$ 2.788,44	14 x R\$ 3.839,25	
T 15º - 48º		55 x R\$ 683,40	31 x R\$ 2.788,44	6 x R\$ 3.839,25	8 x R\$ 53.898,70
TOTAL		R\$ 181.105,00	R\$ 298.363,08	R\$ 76.785,00	R\$ 431.189,60
Efetividade					
Custo/Efetividade					
R\$ 1.702.487,38					

Anexo 25.

Impacto da efetividade baseados no indicador de índice de ACR 20 e MTX com eficácia de 55% atingido em pacientes com artrite reumatóide, no Ciclo 4 de tratamento.

Tempo Meses	Nº Pacientes	Etapa 1	Etapa 2B	Etapa 4
T 0	100			
T 0 - 3º		100 x R\$ 683,40		
T 3º - 9º		55 x R\$ 683,40	45 x R\$ 3.262,65	
T 9º - 48º		55 x R\$ 683,40	31 x R\$ 3.262,65	14 x R\$ 53.898,70
TOTAL		R\$ 143.514,00	R\$ 247.961,40	R\$ 754.581,80
Efetividade				
Custo/Efetividade				
R\$ 1.146.057,20				
0,58				
R\$ 1.975.960,69				

Anexo 26.

Impacto da efetividade baseados no indicador de índice de ACR 20 e MTX com eficácia de 55% atingido em pacientes com artrite reumatóide, no Ciclo 5 de tratamento.

Tempo Meses	Nº Pacientes	Etapas 1
T 0	100	
T 0 - 48º		100 x R\$ 53.898,70
TOTAL		R\$ 5.389.870,00
Efetividade		0,58
Custo/Efetividade		R\$ 9.292.879,31

Anexo 27.

Impacto da efetividade baseados no indicador de índice de ACR 20 e MTX com eficácia de 45% e infliximabe 62% atingido em pacientes com artrite reumatóide, no Ciclo 1 de tratamento.

Tempo Meses	Nº Pacientes	Etapas 1
T 0	100	
T 0 - 48º		100 x 683,40
TOTAL		R\$ 68.340,00
Efetividade		0,45
Custo/Efetividade		R\$ 151.866,67

Anexo 28.

Impacto da efetividade baseados no indicador de índice de ACR 20 e MTX com eficácia de 55% e infliximabe 62% atingido em pacientes com artrite reumatóide, no Ciclo 2 de tratamento.

Tempo Meses	Nº Pacientes	Etapa 1	Etapa 2A	Etapa 4
T 0	100			
T 0 - 3º		100 x R\$ 683,40		
T 3º - 9º		45 x R\$ 683,40	55 x R\$ 2.788,44	
T 9º - 48º		45 x R\$ 683,40	39 x R\$ 2.788,44	16 x R\$ 53.898,70
TOTAL		R\$ 129.846,00	R\$ 262.113,36	R\$ 862.379,20
Efetividade				
Custo/Efetividade				
R\$ 1.254.338,56				
0,62				
R\$ 2.023.126,71				

Anexo 29.

Impacto da efetividade baseados no indicador de índice de ACR 20 e MTX com eficácia de 55% e infliximabe 62% atingido em pacientes com artrite reumatóide, no Ciclo 3 de tratamento.

Tempo Meses	Nº Pacientes	Etapa 1	Etapa 2A	Etapa 3	Etapa 4
T 0	100				
T 0 - 3º		100 x R\$ 683,40			
T 3º - 9º		45 x R\$ 683,40	55 x R\$ 2.788,44		
T 9º - 15º		45 x R\$ 683,40	39 x R\$ 2.788,44	16 x R\$ 3.839,25	
T 15º - 48º		45 x R\$ 683,40	39 x R\$ 2.788,44	7 x R\$ 3.839,25	9 x R\$ 53.898,70
TOTAL		R\$ 160.599,00	R\$ 370.862,52	R\$ 88.302,75	R\$ 485.088,30
Efetividade					
Custo/Efetividade					
R\$ 1.104.852,57					
0,62					
R\$ 1.782.020,27					

Anexo 30 Impacto da efetividade baseados no indicador de índice de ACR 20 e MTX com eficácia de 55% atingido em pacientes com artrite reumatóide, no Ciclo 4 de tratamento.

Tempo Meses	Nº Pacientes	Etapas 1	Etapas 2B	Etapas 4
T 0	100			
T 0 - 3º		100 x R\$ 683,40		
T 3º - 9º		45 x R\$ 683,40	55 x R\$ 3.262,65	
T 9º - 48º		45 x R\$ 683,40	39 x R\$ 3.262,65	16 x R\$ 53.898,70
TOTAL		R\$ 129.846,00	R\$ 306.689,10	R\$ 862.378,20
Efetividade				
Custo/Efetividade				
R\$ 2.095.023,06				

R\$ 1.298.914,30
0,62

Anexo 31. Impacto da efetividade baseados no indicador de índice de ACR 20 e MTX com eficácia de 55% atingido em pacientes com artrite reumatóide, no Ciclo 5 de tratamento.

Tempo Meses	Nº Pacientes	Etapas 1
T 0	100	
T 0 - 48º		100 x R\$ 53.898,70
TOTAL		R\$ 5.389.870,00
Efetividade		
R\$ 8.693.338,71		

9 BIBLIOGRAFIA

- ABU-SHAKRA, M.; TOKER, R.; FLUSSER, D.; FLUSSER, G.; FRIGER, M.; SUKENIK, S.; BUSKILA, D. Clinical and radiographic outcomes of rheumatoid arthritis patients not treated with Disease-Modifying Drugs. **Arthritis & Rheumatism**, v.1, n.7, p. 1190-1195, 1998.
- ALBERS, J.M.C.; KUPER, H.H.; Van RIEL, P.L.C.M.; PREVOO, M.L.L.; Van't HOF, M.A.; Van GESTEL, A.M.; SEVERENS, J.L. Socio-economic consequences of rheumatoid arthritis in the first years of the disease. **Rheumatology**, v.38, p. 423-430, 1999.
- AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY. Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis. **Arthritis & Rheumatism**, v. 46, n.2, p.328-346, 2002.
- ANIS, A.H.; TUGWELL, P.X.; WELLS, G.A.; STEWART, D.G. A cost effectiveness analysis of cyclosporine in rheumatoid arthritis. **Journal of Rheumatology**, vol. 23 (4), p. 609-616, 1996.
- BAKER, T. A case study on rheumatoid arthritis. **American Journal of Managed Care**, v.9, n.2, p.S87-S98, 2003.
- BLUMENAUER, B.B.T.B.; BURLS, A.; CRANNEY, A.; HOCHBERG, M.G.; JUDD, M.G.; TUGWELL, P.; WELLS, G. Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. **The Cochrane Library**, vol. 1, 2006.
- BLUMENAUER, B.; CRANNEY, A.; CLINCH, J.; TUGWELL, P. Quality of life in patients with rheumatoid arthritis: which drugs might make a difference? **Pharmacoeconomics**, v.21, suppl.13, p. 927-940, 2003.
- BLUMENAUER, B.; JUDD, M.; CRANNEY, A.; BURLS, A.; COYLE, D.; HOCHBERG, M.; TUGWELL, P.; WELLS, G. Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis. **The Cochrane Library**, vol. 1, 2006.

- BRASIL, *Portaria SAS/MS nº865, Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde*, de 05 de novembro de 2002, Disponível em: <<http://www.saude.ms.gov.br/externo/arquivosnet/Anexo VI Port Fed.doc>>. Acesso em 05 out. 2004.
- BRENNAN, A.; BANSBACK, N. Re: Wolfe *et al.* Do rheumatology cost-effectiveness analyses make sense? (letter to the editor). **British Journal of Rheumatology**, v.43, n.5, p.677-678, 2004.
- BURKE, T.A.; ZABINSKI, R.A.; PETTITT, D.; MANIADAKIS, N.; MAURATH, C.J.; GOLDSTEIN, J.L. A framework for evaluating the clinical consequences of initial therapy with NSAIDs, NSAIDs plus gastroprotective agents, or celocoxibe in the treatment of arthritis. **Pharmacoeconomics**, v.19, supl.1, p. 33-47, 2001.
- CANNELLA, A.C.; O'DELL, J.R. Is There Still a Role for traditional Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs) in Rheumatoid Arthritis? **Curr Opin Rheumatol**, vol.15, supl.3, p.185-192, 2003.
- CHIOU, C.F.; CHOI, J.; REYES, C.M. Cost-effectiveness analysis of biological treatments for rheumatoid arthritis. **Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research**, vol. 4 (3), p. 307-315, 2004.
- CHOI, H.K.; SEEGER, J.D.; KUNTZ, K.M. A cost effectiveness analysis of treatment options for methotrexate-naive rheumatoid arthritis. **Journal of Rheumatology**, v.29, n.6, p.1556-1165, 2002.
- CHOI, H.K.; HERNÁN, A.; SEEGER, J.D.; ROBINS, J.M.; WOLFE, F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. **The Lancet**, vol.359, p.1173-77, 2002.

- CLARK, W.; JOBANPUTRA, P.; BARTON, P.; BURLS, A. The clinical cost-effectiveness of anakinra for the treatment of rheumatoid arthritis in adults: a systematic review and economic analysis. **Health Technology Assessment**, vol. 8, n.18, 2004.
- CLASSIFICAÇÃO BRASILEIRA HIERARQUIZADA DE PROCEDIMENTOS MÉDICOS. **Associação Médica Brasileira**, 4ª Edição, 2005.
- COX, E.R.; MOTHERAL, B.; MAGER, D. Verification of a decision analytic model assumption using real-world practice data: implications for the cost effectiveness of cyclo-oxygenase 2 Inhibitors (COX-2s). **American Journal of Managed Care**, v.9, n.12, p. 785-794, 2003.
- CRISWELL, L.A.; ROBINSON, V.A.; SAAG, K.K.S.; SHEA, B.J.; SUAREZ-ALMAZOR, M.E.; WELLS, G. Moderate-term, low-dose corticosteroids for rheumatoid arthritis. **The Cochrane Library**, vol. 1, 2006.
- DE BROE, S.; HEWITSON, P.; McBRIDE, A. Leflunomide: a new disease modifying drug for rheumatoid arthritis. **Southampton: Wessex Institute for Health Research and Development**, 29:1999.
- DRUMMOND, M.F., O'BRIEN, B.J., STODDART, G.L., TORRANCE, G.W. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. London: **Oxford Medical Publications**, 1998.
- DRUMMOND, M.F. Health economic models: a question of balance-summary of an open discussion on the pharmacoeconomic evaluation of non-steroidal anti-inflammatory drugs. **Rheumatology**, v.39, supl.2, p.29-32, 2000.
- EMERY, P. Review of health economics modeling in rheumatoid arthritis. **Pharmacoeconomics**, v. 22, supl.1, p.55-69, 2004.

- FAUTREL, B.; GUILLEMIN, F. Cost of illness studies in rheumatic diseases. **Current Opinion in Rheumatology**, v.14, p.121-126, 2002.
- FRUST, D.E. The Rational Use of Methotrexate in Rheumatoid Arthritis and Other Rheumatic Diseases. **British Journal of Rheumatology**, vol.36, p.1196-1204, 1997.
- GABRIEL, S.E.; COLYLE, D.; MORELAND, L.W. A clinical and economic review of disease-modifying antirheumatic drugs. **Pharmacoeconomics**, v.19, n. 7, p.715-728, 2001.
- GABRIEL, S.E.; TUGWELL, P.; DRUMMOND, M. Progress towards an OMERACT-ILAR guideline for economic evaluations in rheumatology. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v.61, p.370-373, 2002.
- GENOVESE, M.C.; BATHON, J.M.; MARTIN, R.W.; FLEISCHMANN, R.M.; TESSER, J.R.; SCHIFF, M.H.; KEYSTONE, E.C.; WASKO, M.C.; MORELAND, L.W.; WEAVER, A.L.; MARKENSON, J.; CANNON, G.W.; SPENCER-GREEN, G.; FINCK, B.K. Etanercepte versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. **Arthritis & Rheumatism**, v.46, n.6, p.1443-1450, 2002.
- GUIA FARMACÊUTICO BRASÍNDICE 605. **Editora Andrei**, nº 605, 2006.
- GRUBERT, N. Rheumatoid Arthritis, Immune Disease Study #20. 12-2002.
- HARLEY, C.R.; FRYTAK, J.R.; TANDON, N. Treatment compliance and dosage administration among rheumatoid arthritis patients receiving infliximabe, etanercepte, or methotrexate. **American Journal of Managed Care**, v.9, p.S136-S144, 2003.
- HEWITSON, P.J.; DeBROE, S.; McBRIDE, A.; MILNE, R. Leflunomida and rheumatoid arthritis: a systematic review of effectiveness, safety and cost implications. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v.25, n.4, p.295-302, 2000.

- HOECHBERG, M.C.; TRACY, J.K.; FLORES, R.H. "Stepping-up" from methotrexate: a systematic review of randomised placebo controlled trials in patients with rheumatoid arthritis with an incomplete response to methotrexate. **Annals of the Rheumatic Diseases**, vol. 60, supl. 3, p. iii51-iii54, 2001.
- HOCHBERG, M.C.; TRACY, J.K.; HAWKINS-HOLT, M.; FLORES, R.H. Comparison of the efficacy of the tumour necrosis factor α blocking agents adalimumab, etanercept, and infliximab when added to methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v.62, supl.2, p.13-16, 2003.
- HOCHBERG, M.C.; TRACY, J.K.; HAWKINS-HOLT, M.; FLORES, R.H. Cost of illness studies in rheumatic diseases. **Current Opinion in Rheumatology**, v.14, p.121-126, 2002.
- HUNSCHE, E.; CHANCELLOR, J.V.M.; BRUCE, N. The burden of arthritis and nonsteroidal anti-inflammatory treatment: a European literature review. **Pharmacoeconomics**, v.19, supl.1, p.1-15, 2001.
- IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística): *Projeção da População Brasileira*. Disponível em:
www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_visualiza.php?id_noticia=2078id_pagina=1. Acesso em: 23/10/2006.
- 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. **Health Technology Assessment**, vol. 6, supl. 21, p. 1-110, 2006.
- JONES, G.; HALBERT, J.; CROTTY, M.; SHANAHAN, E.M.; BATTERHAM, M.; AHERN, M. The effect of treatment on radiological progression in rheumatoid arthritis: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. **Rheumatology**, vol.42, supl.1, p.6-13, 2003.

- KOBELT, G.; LINDGREN, P.; LINDROTH, Y.; JACOBSON, L.; EBERHARDT, K. Modeling the effect of function and disease activity on costs and quality of life in rheumatoid arthritis. **British Journal of Rheumatology**, v.44, n.9, p.1169-1175, 2005.
- KREMER, J.M.; GENOVESE, C.; CANNON, G.W.; CALWELL, J.R.; CUSH, J.J.; FURST, D.E.; LUGGEN, M.E.; KEYSTONE, E.; WEISMAN, M.H.; BENSEN, W.M.; KAINE, J.L.; RUDERMAN, E.M.; COLEMAN, P.; CURTIS, D.L.; KOPP, E.J.; KANTOR, S.M.; WALTUCK, J.; LINDSLEY, H.B.; MAKENSON, J.A.; STRAND, V.; CRAWFORD, B.; FERNANDO, I.; SIMPSON, K.; BATHON, J.M. Concomitant Leflunomide Therapy in Patients with Active Rheumatoid Arthritis despite Stable Doses of Methotrexate. **Ann Intern Med**, vol.137, p.726-733, 2002.
- KRISHNAN, E.; FRIES, J.F. Reduction in long-term functional disability in rheumatoid arthritis from 1977 to 1998: a longitudinal study of 3035 patients. **American Journal of Medicine**, v.115, n.5, 2003.
- KVIEN, T.K. Epidemiology and burden of illness of rheumatoid arthritis. **Pharmacoeconomics**, v.22, supl.1, p.1-12, 2004.
- KVIEN, T.K.; HEIBERG, M.S.; LIE, E.; KAUFMANN, C.; MIKKELSEN, K.; NORDVÅG, B.Y.; RØDEVAND, E. A Norwegian DMARD register: prescriptions of DMARDs and biological agents to patients with inflammatory rheumatic diseases. **Clinical and Experimental Rheumatology**, v.23, supl.39, p.S188-S194, 2005.
- LAURINDO, I.M.M.; PINHEIRO, G.R.C.; XIMENES, A.C.; BERTOLO, M.B.; XAVIER, R.M.; GIORGI, R.D.N.; CICONELLI, R.M.; RADOMINSKI, S.C.; LIMA, F.A.C.; BATISTELA, L.; ALENCAR, P. Consenso brasileiro para o diagnóstico e tratamento da artrite reumatóide. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v.72, n.6, p.355-361, 2002.

- LUBECK, D.P. A review of the direct costs of rheumatoid arthritis. Managed Care versus Fee-for-Service Settings. **Pharmacoeconomics**, v. 19, n.8, p.811-818, 2001.
- MAETZEL, A.; LI, L.C.; PENCHARZ, J.; TOMLINSON, G.; BOMBARDIER, C. The economic burden associated with osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and hypertension: a comparative study. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v.63, p.395-401, 2004.
- MAETZEL, A.; STRAND, V.; TUGWELL, P.; WELLS, G.; BOMBARDIER, C. Economic comparison of leflunomida and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: an evaluation based on a 1-year randomized controlled trial. **Pharmacoeconomics**, v.20, supl.1, p. 61-70, 2002.
- MAETZEL, A.; STRAND, V.; TUGWELL, P.; WELLS, G.; BOMBARDIER, C. Cost effectiveness of adding leflunomida to a 5-year strategy of conventional disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis. **Arthritis & Rheumatism**, v.47, n.6, p.655-661, 2002.
- MAINI, R.N.; BREEDVELD, F.C.; KALDEN, J.R.; SMOLEN, J.S.; FURST, D.; WEISMAN, M.H.; St.CLAIR, E.W.; KEENAN, G.F.; Van der HEIJDE, D.; MARSTERS, P.A.; LIPSKY, P.E. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximabe and methotrexate. **Arthritis & Rheumatism**, v.50, n.4, p.1051-1065, 2004.
- MAINI, R.; ST CLAIR, E.W.; BREEDVELD, F.; FURST, D.; KALDEN, J.; WEISMAN, M.; SMOLEN, J.; EMERY, P.; HARRIMAN, G.; FELDMANN, M.; LIPASKY, P. Infliximab (chimetric anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receving concomitant methotrexate: a randomized phase III trial. **The Lancet**, vol.354, p.1932-39, 1999.

- MARCH, L.; LAPSLEY, H. What are the costs to society and the potential benefits from the effective management of early rheumatoid arthritis? **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, v.15, n.1, p.171-185, 2001.
- MERKESDAL, S.; RUOF, J.; HUELSEMAN, J.L.; SCOEFFSKI, O.; MAETZEL, A.; MAU, W.; ZEIDLER, H. Development of a matrix of cost domains in economic evaluation of rheumatoid arthritis. **Journal of Rheumatology**, v.28, p.657-661, 2001.
- MOSEGUI, G.B.Z. *Custos Social de Tratamentos Farmacológicos: uma proposta de modelo*. 2002. **Tese** (Doutorado). Instituto de Medicina Social. Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2002.
- MOORE, R.A. The hidden cost of arthritis treatment and the cost of new therapy-the burden of non-steroidal anti-inflammatory drug gastropathy. **Rheumatology**, v.41, supl.1, p.7-15, 2002.
- MOORE, A.; PHILLIPS, C.; HUNSCHE, E.; PELLISSIER, J.; CRESPI, S. Economic Evaluation of Etoricoxib versus Non-Selective NSAIDs in the Treatment of Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis Patients in the UK. **Pharmacoeconomics**, v.22, supl.10. p.643-660, 2004.
- NICHOL, M.B.; HARADA, A.S.M. Measuring the effects of medication use on health-related quality of life in patients with rheumatoid arthritis. A Review. **Pharmacoeconomics**, v.16, n. (5 Pt 1), p.433-448, 1999.
- NUIJTEN, M.J.C.; ENGELFRIET, P.; KLAAS, D.; GEORGE, B.; DAVID, W.; KOOPMANSCHAP, M. A cost-cost study comparing etanercepte with infliximabe in rheumatoid arthritis. **Pharmacoeconomics**, v.19, n.10, p.1051-1064, 2001.
- NURMOHAMED, M.T.; DIJKMANS, B.A.C. Efficacy, tolerability and cost effectiveness of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in rheumatoid arthritis. **Drugs**, v.65, n.5, p.661-694, 2005.

- O'DELL, JAMES R. Therapeutic Strategies for Rheumatoid Arthritis. **New England Journal of Medicine**, v.350, p.2591-602, 2004.
- OLLENDORF, D.A.; PETERSON, A.N.; DOYLE, J.; HUSE, D.M. Impact of leflunomida versus biologic agents on the costs of care for rheumatoid arthritis in a Managed Care population. **American Journal of Managed Care**, v.8, n.7, p.S203-S213, 2002.
- ORTENDAHL, M.; HOLMES, T.; SCHETTLER, J.D.; FRIES, J.F. The methotrexate therapeutic response in rheumatoid arthritis. **Journal of Rheumatology**, v.29, p.2084-2091, 2002.
- ORTIZ, Z.; SHEA, B.; SUAREZ ALMAZOR, M.; MOHER, D.; WELLS, G.; TUGWELL, P. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. **Cochrane Library**, v.1, 2005.
- OSIRI, M.; ROBINSON, V.A.; SHEA, B.J.; STRAND, V.; SUAREZ-ALMAZOR, M.E.; TUGWELL, P.; WELLS, G. Leflunomide for treating rheumatoid arthritis. **The Cochrane Library**, vol.1, 2006.
- PERIS, F.; MARTÍNEZ, E.; BADIA, X.; BROSA, M. Iatrogenic cost factors incorporating mild and moderate adverse events in the economic comparison of aceclofenac and other NSAIDs. **Pharmacoeconomics**, v.19, n.7, p.779-790, 2001.
- PHAM, T. Efficacité compare des antalgiques et des AINS dans l'arthrose.. **Presse Médicale**, v.31, p.453-456, 2002.
- PISU, M.; JAMES, N.; SAMPSEL, S; SAAG, K.G. The cost of glucocorticoid-associated adverse events in rheumatoid arthritis. **British Journal of Rheumatology**, v.44, n.6, p.781-788, 2005.

- POLANEZYK C.A., RIBEIRO J.P. Análise e Estimativa dos Custos das Intervenções Médicas. *Estudos de Custo-Efetividade em Cardiologia: Da Teoria à Prática, Cardio-Sintética*, vol.1, 1998.
- QUINN, M.A.; CONAGHAN, P.G.; EMERY, P. The therapeutic approach of early intervention for rheumatoid arthritis: what is the evidence? **Rheumatology**, v.40, p. 1211-1220, 2001.
- ROSEY, H.; BERGEMANN, R.; MAXION-BERGEMANN, S. International variation in resource utilization and treatment costs for rheumatoid arthritis: a systematic literature review. **Pharmacoeconomics**, v.23, n.3, p. 243-257, 2005.
- SAMSA, G.; EDELMAN, D.; ROTHMAN, M.L., WILLIAMS, G.R.; LIPSCOMB, J.; MATCHAR, D. Determining clinically important differences in health status measures a general approach with illustration to the health utilities index Mark II. **Pharmacoeconomics**, v.15, n.2, p. 141-155, 1999.
- SANGHA, O. Epidemiology of rheumatic diseases. **Rheumatology**, v.39, n.2, p.3-12, 2000.
- SCHADLICH, P.K.; ZEIDLER, H.; ZINK, A.; GROMNICA-IHLE, E.; SCHNEIDER, M.; STRAUB, C.; BRECHT, J.G.; HUPPERTZ, E. Modeling cost effectiveness and cost utility of sequential DMARD therapy including leflunomida in rheumatoid arthritis in Germany: I. Selected DMARDs and patient-related costs. **Pharmacoeconomics**, v.23, n.4, p.377-393, 2005.
- SCOTT, D. L. Pursuit of optimal outcomes in rheumatoid arthritis. **Pharmacoeconomics**, v.22, suppl.1, p.13-26, 2004.
- SCOTT, D.L; SHIPLEY, M.; DAWSON, A.; EDWARDS, S.; SYMMONS, D.P.M.; WOOLF, A.D. The clinical management of rheumatoid arthritis and osteoarthritis strategies for improving clinical effectiveness. **British Journal of Rheumatology**, v.37, p.546-554, 1998.

- SOLOMON, D.H.; AVORN, J., Pharmacoepidemiology and rheumatic diseases: 2001-2002. **Current Opinion in Rheumatology**, v.15, n.2, p.122-126, 2003.
- SØRENSEN, J.; ANDERSEN, L.S. The case of tumor necrosis factor-(α) inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis: a budget impact analysis. **Pharmacoeconomics**, v.23, n.3, p.289-298, 2005.
- STEWART, W.J. **Introduction to the Numerical Solution of Markov Chains**. Princeton University Press, 1994.
- STOCKL, K.; JARRAR, M.; TANDON, N. Dosing patterns of anti-TNF therapy in patients with rheumatoid arthritis in a Managed Care setting. **Disease Management & Health Outcomes**, v.12, n.3, p.189-196, 2004.
- STRAND, V. Longer term benefits of treating rheumatoid arthritis: Assessment of radiographic damage and physical function in clinical trials. **Clinical and Experimental Rheumatology**, v.22, suppl.35, p.S57-S64, 2004.
- STRAUS, W.L.; OFMAN, J.J. Gastrointestinal toxicity associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Epidemiologic and economic Issues. **Gastroenterology Clinics of North America**, v.30, n.4, p.895-915, 2001.
- SUAREZ-ALMAZOR, M.E.; BELSECK, E.; SHEA, B.; HOMIK, J.; WELLS, G.; TUGWELL, P. Antimalarials for Treating Rheumatoid Arthritis. **Cochrane Library**, v.1, 2005.
- SUAREZ-ALMAZOR, M.E.; BELSECK, E.; SHEA, B.J.; TUGWELL, P.; WELLS, G. Methotrexate for treating rheumatoid arthritis. **The Cochrane Library**, vol.1, 2006.
- SUAREZ-ALMAZOR, M.E.; BELSECK, E.; SHEA, B.J.; TUGWELL, P.; WELLS, G. Sulfasalazine For Treating Rheumatoid Erthritis. **The Cochrane Library**, vol.1, 2006.

- TELLA, M.N.; FEINGLASS, J.; CHANG, R.W. Cost-effectiveness, cost-utility, and cost-benefit studies in rheumatology: a review of the literature, 2001-2002. **Current Opinion in Rheumatology**, v.15, n.2, p. 27-131, 2003.
- TORIGOE, D.Y.; LAURINDO, I.M.M. Artrite Reumatóide e Doenças Cardiovasculares. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v.46, supl.1, p. 60-66, 2006.
- TUGWELL, P. Farmacoeconomia da terapia medicamentosa para artrite reumatóide. **Rheumatology**, v.39, supl.1, p.43-47, 2000.
- Van der HEIJDE, D.; KLARESKOG, L.; SINGH, A.; TORNERO, J.; MELO-GOMES, J.; CODREANU, C.; PEDERSEN, R.; FREUNDLICH, B.; FATENEJAD, S. Patient reported outcomes in a trial of combination therapy with etanercepte and methotrexate for rheumatoid arthritis: the TEMPO trial. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v.65, n.3, p.328-334, 2006.
- VERHOEVEN, A.C.; BIBO, J.C.; BOERS, M.; ENGEL, G.L.; 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. **British Journal of Rheumatology**, vol.37, supl.10, p.1102-1109, 1998.
- VERHOEVEN, A.C.; BOERS, M., TUGWELL, P. Combination therapy in rheumatoid arthritis: updated systematic review. **British Journal of Rheumatology**, v.37, n.6, p 612-619, 1998.
- WARSI, A.; LaVALLEY, M.P.; WANG, P.S.; AVORN, J.; SOLOMON, D.H. Arthritis self-management education programs: a meta-analysis of yhe effect on pain and disability. **Arthriris and Rheumatism**, VOL.48, SUPL.8, P.2207-2213, 2003.
- WEINBLATT, M.E.; REDA, D.; HENDERSON, W.; GIOBBIE-HURDER, A.; WILLIAMS, D.; DIANI, A.; DOCSA, S. Sulfasalazine treatment for rheumatoid arthritis: a metaanalysis of 15 randomized trials. **Journal of Rheumatology**, v.26, n.10, p.2123-2130, 1999.

- WEINBLATT, M.E.; KREMER, J.M.; BANKHURST, A.D.; BULPITT, K.J.; FLEISCHMANN, R.M.; FOX, R.I.; JACKSON, C.G.; LANGE, M.; BURGE, D.J. A trial of etanercepte, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. **New England Journal of Medicine**, v.340, n. 4, p. 253-259, 1999.
- WEINBLATT, M.E.; KEYSTONE, E.C.; FURST, D.E.; MORELAND, L.W.; WEISMAN, M.H.; BIRBARA, C.A.; TEOH, L.A.; FISCKOFF, S.T.; CHARTASH, E.K. Adalimumabe, a fully human anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate. **Arthritis & Rheumatism**, v. 48, n.1, p.35-45, 2003.
- WHO (World Health Organization): *Mental Health and Brain Disorders* [on line] Disponível em http://www.who.int/whr/2001/main/en/tables/table_3.2.htm Acesso em:24/03/2003.
- WONG, J.B.; SINGH, G.; KAVANAUGH, A. Estimating the cost-effectiveness of 54 weeks of infliximabe for rheumatoid arthritis. **American Journal of Medicine**, v. 113, n.5, 2002.
- ZABINSKI, R.A.; BURKE, T.A.; JOHNSON, J.; LAVOIE, F.; FITZSIMON, C.; TRETIK, R.; CHANCELLOR, J.V.M. An economic model for determining the costs and consequences of using various treatment alternatives for the management of arthritis in Canada. **Pharmacoeconomics**, v. 19, supl.1, p.49-58, 2001.
- ZANINI, A.C.; WADT, M. Farmacoeconomia. In Tratado de Clínica Médica, ed Lopes, A.C. e co-ed Amato Neto, V., Ed Roca, São Paulo, 1ª ed, cap 38, v 1, p 370-378; 2006.

ZINK, A.; LISTING, J.; KARY, S.; RAMLAU, P.; STOYANOVA-SCHOLZ, M.; BABINKY, K.; U Von HINEUBER; GROMNICA-IHLE, E.; WASSENBERG, S.; ANTONI, C.; HERZER, P.; KEKOW, J.; SCHNEIDER, M.; RAU, R. Treatment continuation in patients receiving biological agents or conventional DMARD therapy. **Ann Rheum Dis**, vol.64, p.1274-1279, 2005.

As referências bibliográficas estão de acordo com a norma NBR 6023/2000, preconizada pela Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT), e as abreviaturas dos títulos dos periódicos seguem o Chemical Abstracts Service Source Index (CASSI) 2002.