

ROBERTO EDUARDO SCHNEIDERS

**CARACTERIZAÇÃO DOS GASTOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE COM
MEDICAMENTOS PARA ARTRITE REUMATOIDE, NO ÂMBITO DO
COMPONENTE ESPECIALIZADO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, NO
PERÍODO DE 2008 A 2009**

BRASÍLIA, 2012

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

ROBERTO EDUARDO SCHNEIDERS

**CARACTERIZAÇÃO DOS GASTOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE COM
MEDICAMENTOS PARA ARTRITE REUMATOIDE, NO ÂMBITO DO
COMPONENTE ESPECIALIZADO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, NO
PERÍODO DE 2008 A 2009**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, da Universidade de Brasília, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Profa. Dra. Ana Patrícia de Paula

BRASÍLIA

2012

ROBERTO EDUARDO SCHNEIDERS

**CARACTERIZAÇÃO DOS GASTOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE COM
MEDICAMENTOS PARA ARTRITE REUMATOIDE, NO ÂMBITO DO
COMPONENTE ESPECIALIZADO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, NO
PERÍODO DE 2008 A 2009**

Dissertação apresentada como requisito
parcial para obtenção do título de Mestre em
Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-
Graduação em Ciências da Saúde da

Aprovado em 13 de fevereiro de 2012.

BANCA EXAMINADORA

Prof^aDr^a. Ana Patrícia de Paula – (presidente)
Universidade de Brasília

Prof^aDr^a Licia Maria Henrique da Mota
Universidade de Brasília

Prof^aDr^a Leonor Maria Pacheco Santos
Universidade de Brasília

AGRADECIMENTOS

Meus sinceros agradecimentos,

À Deus, pela força espiritual para realização deste trabalho.

Aos meus pais, Astrid e Derli, por estarem presentes mesmo à distância nos momentos alegres e nos difíceis, por proporcionarem e incentivarem meus estudos e pelo apoio, carinho e paciência nesta caminhada.

À minha noiva Charleni, por sempre estar do meu lado, me incentivando e auxiliando nos aspectos emocionais e acadêmicos durante esta jornada.

Aos demais familiares, pelo carinho, apoio, paciência e compreensão.

À Prof^aDr^a Leonor Pacheco Santos, por me encorajar a realizar este mestrado.

À Prof^a Ana Patrícia de Paula, por aceitar me orientar e por sua valiosa contribuição neste trabalho.

Ao Prof. Dr.Sérgio Kowalski, pelo incentivo, apoio e compreensão fornecidos.

Aos amigos e colegas do Ministério da Saúde, em especial aos colegas da Coordenação-Geral do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica pelo apoio e ajuda prestada.

Ao Rodrigo Alexandre, pois como chefe sempre incentivou minha qualificação e como amigo, pode me auxiliar e contribuir com este trabalho.

Aos amigos e colegas Ivan, Luana e Ricardo por me auxiliarem no desenvolvimento deste trabalho.

À colega e amiga Luci, por caminharmos e avançarmos juntos nesta trajetória acadêmica.

Aos funcionários da Secretaria de Pós-graduação em Ciências da Saúde e aos colegas do mestrado.

Aos membros da banca examinadora, por suas valiosas contribuições que qualificaram este trabalho.

Enfim, a todos aqueles que colaboraram com este trabalho.

RESUMO

Introdução: Artrite reumatoide (AR) é uma doença crônica inflamatória, autoimune, caracterizada por comprometimento progressivo das articulações, provocando deformações das articulações com destruição óssea e cartilaginosa. Apresenta consequências diretas sobre a qualidade de vida do indivíduo e significativo impacto econômico para a sociedade. Dados nacionais que abordem o impacto financeiro desta doença no sistema de saúde público ou privado são incipientes. Considerando os escassos estudos sobre esse tema bem como o crescente gasto com medicamentos, torna-se oportuno identificar o perfil epidemiológico desses indivíduos e os gastos inerentes ao seu tratamento farmacológico no âmbito do Sistema Único de Saúde. **Objetivo:** Mensurar os gastos do Ministério da Saúde com medicamentos indicados para tratamento da AR, padronizados no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF). **Métodos:** Estudo descritivo transversal, exploratório e quantitativo realizado com dados relativos a 2008 e 2009. Para o presente estudo, foram utilizados dados do Sistema de Informações Ambulatoriais, de medicamentos do CEAF, para tratamento da AR. Os dados extraídos incluíram diagnóstico (códigos da CID-10), gastos com medicamentos, bem como dados demográficos dos pacientes (faixa etária, gênero e região geográfica). Excluíram-se dados que continham idade menor que 18 e maior de 120 anos e medicamentos não padronizados para a doença. **Resultados:** Em 2008, o Ministério da Saúde gastou um total de R\$ 238.047.931,00 e em 2009, R\$ 351.872.288,00. A maior parte do recurso, 74,7%, foi empregada para tratamento de mulheres, cujos gastos predominaram em todas as Unidades Federadas, subtipo de AR, conforme classificação da CID-10, e medicamento utilizado. O tratamento de pacientes entre 50 e 59 foi responsável pelo maior gasto, 28,9% do total, seguido das faixas etárias de 40 a 49 (24,3%) e 60 a 69 anos (17,4%). Houve mais gastos para tratamento de indivíduos com o diagnóstico, segundo CID-10, de outras artrites reumatóides soro-positivas (M05.8), Síndrome de Felty (M05.0) e artrite reumatoide soro-negativa (M06.0), que concentraram 85,2% do recurso empregado em 2008, e 85,9% em 2009. O gasto do tratamento com adalimumabe, etanercepte ou infliximabe concentrou 86,1% dos recursos empregados em 2008 e 90,4% em 2009. Com exceção da leflunomida, os outros medicamentos representaram 1,0% do valor total empregado. O financiamento de medicamentos para a região Sudeste respondeu por mais de 2/3 do valor, enquanto no Norte, apenas 2%. Aproximadamente, 50% dos recursos foram destinados ao estado de São Paulo, em ambos os anos estudados, seguido de Rio de Janeiro (7,6%), Minas Gerais (7,1%) e Paraná (5,2%), enquanto Amapá recebeu menos de 0,1%, e Rondônia, Roraima e Acre, com 0,1%, cada. **Conclusões:** Os resultados contribuem para a compreensão da magnitude dos gastos com medicamentos financiados pelo governo federal para a AR, considerando as diferenças regionais, faixa etária e gênero dos pacientes

atendidos de acordo com Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde.

Descritores: Artrite Reumatoide; Gastos em Saúde; Componente Especializado da Assistência Farmacêutica; Políticas Públicas de Saúde; Custos de Medicamentos.

ABSTRACT

Introduction: Rheumatoid Arthritis (RA) is a chronic inflammatory autoimmune disease, characterized by progressive impairment of the joints, causing joint deformities with destruction of bone and cartilage. It presents direct consequences on the quality of life of individuals and significant economic impact on society. National data that address the financial impact of this disease in the Brazilian health system (public or private) is incipient. Considering the scarce literature on this topic as well as increased spending on drugs, it seems appropriate to identify the epidemiological profile of these individuals and the costs inherent to their pharmacological treatment under the Brazilian public health system. **Objective:** To measure the Brazilian Ministry of Health's (MoH) expenses with drugs used in the rheumatoid arthritis treatment, which are provided by the Specialized Component of Pharmaceutical Assistance, a division of the Brazilian pharmaceutical services. **Methods:** This is a non-analytic, cross-sectional, exploratory and quantitative study conducted with data from 2008 and 2009. The present study was developed with data from the Outpatient Information System, a public health services database, focused on the RA medicines. The data extracted included diagnosis codes (ICD-10), drugs expenses, as well as patient demographics (age, gender and geographic region). It was not considered any data from patients less than age 18 and older than 120 years and non-standardized drugs for the disease. **Results:** In 2008, the MoH has spent a total of R\$ 238,047,931.00 and in 2009, R\$ 351,872,288.00. Most of the resource, 74.7%, was applied for the treatment of women, whose expenses were predominant in all of the Federative Units, AR subtypes (as the ICD-10 classification), and drug used. The treatment of patients between 50 and 59 presented the highest spending (28.9% of the total), followed by ages 40 to 49 (24.3%) and 60 to 69 years (17.4%). There were more expenses for treatment of individuals with the diagnosis, according to ICD-10, "other HIV-positive rheumatoid arthritis" (M05.8), "Felty's syndrome" (M05.0) and "sero-negative rheumatoid arthritis" (M06.0), which concentrated 85.2% of the resource used in 2008, and 85.9% in 2009. The treatment expense with adalimumab, etanercept or infliximab was responsible for 86.1% of the resources employed in 2008 and 90.4% in 2009. Except for the leflunomide, other medicine accounted for 1.0% of the total employed. The funding of medicines for the Southeast region accounted for more than 2/3 of the total value, whereas for the North, only 2%. Approximately 50% of the resources were allocated in the State of São Paulo, in both years studied, followed by Rio de Janeiro (7.6%), Minas Gerais (7.1%) and Paraná (5.2%), while Amapá has received less than 0.1%, and Rondônia, Roraima and Acre, with 0.1% each. **Conclusions:** These results contribute to understand the magnitude of the Federal government resources spending with medicines for rheumatoid arthritis, in adults, considering the regional differences, age and gender of patients treated according to the MoH's clinical guidelines.

DESCRIPTORS: Arthritis, Rheumatoid; Health Spending; Pharmaceutical Services; Public Health Policies; Drug Costs.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Fisiopatologia da artrite reumatoide28
- Figura 2 - Valor gasto pelo Ministério da Saúde com medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, de 2003 a 201060
- Figura 3 - Proporção entre os gêneros do valor gasto pelo Ministério da Saúde, em 2008 e 2009, para tratamento de artrite reumatoide com medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, estratificado por faixa etária, CID-10, medicamento e região do país..... 74
- Figura 4 - Valor gasto pelo Ministério da Saúde, em reais, para tratamento de artrite reumatoide com medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, em 2008 e 2009, segundo faixa etária 75
- Figura 5 - Proporção de gastos do Ministério da Saúde com medicamentos para artrite reumatoide, padronizados no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, em 2008 e 2009, estratificado por CID-10 76
- Figura 6 - Proporção de gastos do Ministério da Saúde com medicamentos para artrite reumatoide, padronizados no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, em 2008 e 2009, estratificado por região do país..... 80
- Figura 7 - Valor gasto pelo Ministério da Saúde, em reais, para as unidades federativas da região Centro-Oeste do país, com medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, em 2008 e 2009, para artrite reumatoide, estratificado por gênero 82
- Figura 8 - Aumento dos gastos do Ministério da Saúde, em porcentagem, com medicamentos para artrite reumatoide, no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, de 2008 a 2009, na região Norte do país93
- Figura 9 - Aumento dos gastos do Ministério da Saúde, em porcentagem, com medicamentos para artrite reumatoide, no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, de 2008 a 2009, na região Sudeste do país e pelos Estados que a compõe, estratificado por gênero97
- Figura 10 - Predomínio dos gastos do Ministério da Saúde, em porcentagem, com medicamentos anti-TNF α para artrite reumatoide, no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, em 2008 e 2009, na região Sudeste do país e pelos estados que a compõem, estratificado por medicamento 99

Figura 11 - Gastos do Ministério da Saúde com medicamentos para artrite reumatoide, no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, para a faixa etária de 18 a 19 anos, na região Sul do país, com respectivo percentual de crescimento dos gastos de 2008 para 2009..102

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 - Critérios de classificação da artrite reumatoide segundo Colégio Americano de Reumatologia e Liga Europeia contra o Reumatismo34
- Tabela 2 - Valor unitário financiado pelo Ministério da Saúde de medicamentos indicados para tratamento da artrite reumatoide, no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, no período de 2008 e 2009, e que tiveram redução de valor57
- Tabela 3 – Valor gasto pelo Ministério da Saúde, em reais, para tratamento de artrite reumatoide com medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, em 2008 e 2009, estratificado por gênero, faixa etária, CID-10, medicamento e região do país72
- Tabela 4 – Descrição das variáveis que apresentaram predomínio dos gastos do Ministério da Saúde para tratamento de artrite reumatoide, segundo medicamento e ano analisado.....79
- Tabela 5 – Valor gasto pelo Ministério da Saúde, em reais, na região Centro-Oeste do país, para tratamento de artrite reumatoide com medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, em 2008 e 2009, estratificado por unidade federativa82
- Tabela 6 - Aumento dos gastos do Ministério da Saúde, em porcentagem, com medicamentos para artrite reumatoide, no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, de 2008 a 2009, na região Norte do país, estratificado por unidade federativa e faixa etária.....83
- Tabela 7 - Valor gasto pelo Ministério da Saúde, em reais, na região Centro-Oeste do país, com medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, em 2008 e 2009, para artrite reumatoide, estratificado por gênero, faixa etária, CID-10 e medicamentos.....86
- Tabela 8 – Valor gasto pelo Ministério da Saúde, em reais, na região Nordeste do país, para tratamento de artrite reumatoide com medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, em 2008 e 2009, estratificado por unidade federativa87
- Tabela 9 - Valor gasto pelo Ministério da Saúde, em reais, na região Nordeste do país, com medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, em 2008 e 2009, para artrite reumatoide, estratificado por gênero, faixa etária, CID-10 e medicamentos90
- Tabela 10 – Valor gasto pelo Ministério da Saúde, em reais, na região Norte do país, para tratamento de artrite reumatoide com medicamentos do

Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, em 2008 e 2009, estratificado por unidade federativa	91
Tabela 11 - Aumento dos gastos do Ministério da Saúde, em porcentagem, com medicamentos para artrite reumatoide, no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, de 2008 a 2009, na região Norte do país, estratificado por unidade federativa e faixa etária.....	93
Tabela 12 - Valor gasto pelo Ministério da Saúde, em reais, na região Norte do país, com medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, em 2008 e 2009, para artrite reumatoide, estratificado por gênero, faixa etária, CID-10 e medicamentos	95
Tabela 13 - Valor gasto pelo Ministério da Saúde, em reais, na região Sudeste do país, para tratamento de artrite reumatoide com medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, em 2008 e 2009, estratificado por unidade federativa	96
Tabela 14 - Valor gasto pelo Ministério da Saúde, em reais, na região Sudeste do país, com medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, em 2008 e 2009, para artrite reumatoide, estratificado por gênero, faixa etária, CID-10 e medicamentos	100
Tabela 15 – Valor gasto pelo Ministério da Saúde, em reais, na região Sul do país, para tratamento de artrite reumatoide com medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, em 2008 e 2009, estratificado por unidade federativa	101
Tabela 16 - Valor gasto pelo Ministério da Saúde, em reais, na região Sul do país, com medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, em 2008 e 2009, para artrite reumatoide, estratificado por gênero, faixa etária, CID-10 e medicamentos	105

LISTA DE ABREVIATURAS

AAPC	Anticorpos Antiproteína/Peptídeo Citrulinados
ACF	<i>Antibodies to citrullinated human fibrinogen</i>
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
AINE	Anti-inflamatórios Não Esteroidais
Anti-CCP	Anti-Peptídeo Citrulinado Cíclico
Anti-IL1	Anti-Interleucina1
Anti-TNF α	Anti-Fator de Necrose Tumoral α
APAC	Autorizações de Procedimentos de Alta Complexidade
AR	Artrite Reumatoide
CEAF	Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
CID-10	Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde - 10 ^o Revisão
CMDE	Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional
CONASS	Conselho Nacional de Secretários de Saúde
DBF	<i>Data Base Files</i>
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
FR	Fator Reumatoide
GLADAR	Grupo Latino-americano de Estudo de Artrite Reumatoide
GM/MS	Gabinete do Ministro/Ministério da Saúde
HTLV-1	Vírus T-linfotrópicos tipo I
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
Ig	Imunoglobulinas
IgG	Imunoglobulina G
IL-1	Interleucina1
IL-2	Interleucina2
IL-6	Interleucina6
LSN	Limite Superior da Normalidade
MMCD	Medicamentos Modificadores do Curso da Doença
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PCR	Proteína C Reativa

PTPN22	Proteína tirosina fosfatase N22
QALY	<i>Quality-Adjusted Life Year</i>
R\$	Real
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
SAS/MS	Secretaria de Atenção à Saúde/Ministério da Saúde
SIA/SUS	Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS
SIGTAP	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do Sistema Único de Saúde
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i> [®]
SUS	Sistema Único de Saúde
TNF α	Fator de Necrose Tumoral α
UF	Unidade da Federação
UI	Unidade Internacional
US\$	Dólar
VHS	Velocidade de Hemossedimentação
£	Libra esterlina
€	Euro

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	18
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	21
2.1 ARTRITE REUMATOIDE	21
2.1.1 Definição	21
2.1.2 Epidemiologia	21
2.1.3 Etiologia	23
2.1.4 Fisiopatologia	25
2.1.5 Diagnóstico	29
2.1.6 Diagnóstico diferencial	35
2.1.7 Prognóstico	36
2.1.8 Tratamento	38
2.1.8.1 Anti-inflamatórios Não Esteroidais (AINE)	41
2.1.8.2 Corticosteroides	42
2.1.8.3 Medicamentos Modificadores do Curso da Doença (MMCD)	43
2.1.8.4 Medicamentos Biológicos	44
2.1.8.4.1 <i>Anti-Fator de Necrose Tumoral α</i>	45
2.1.7.4.2 <i>Antagonista do Receptor de Interleucina-1 (IL -1)</i>	47
2.1.7.4.3 <i>Antagonista do Receptor de Interleucina-6 (IL-6)</i>	48
2.1.7.4.4 <i>Depletors de linfócito B</i>	48
2.1.7.4.5 <i>Modulador da coestimulação</i>	49
2.1.9 Impacto Econômico	50
2.2 COMPONENTE ESPECIALIZADO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA	54
2.2.1 Conceito	54
2.2.2 Histórico	55
2.2.3 Financiamento	58
2.2.4 Execução	61
2.2.5 Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas	62

3. OBJETIVOS	65
3.1 OBJETIVO GERAL	65
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	65
4. MÉTODOS	67
5. RESULTADOS	71
5.1 RESULTADOS NACIONAIS	71
5.1.1 Quanto ao gênero	73
5.1.2 Quanto à faixa etária	74
5.1.3 Quanto ao diagnóstico	76
5.1.4 Quanto ao medicamento	77
5.1.5 Quanto às regiões	80
5.2 RESULTADOS POR REGIÃO DO PAÍS.....	81
5.2.1 Centro-Oeste	81
5.2.1.1 Quanto ao gênero.....	82
5.2.1.2 Quanto à faixa etária	83
5.2.1.3 Quanto ao diagnóstico.....	84
5.2.1.4 Quanto ao medicamento	84
5.2.2 Nordeste	87
5.2.2.1 Quanto ao gênero.....	87
5.2.2.2 Quanto à faixa etária	88
5.2.2.3 Quanto ao diagnóstico.....	88
5.2.2.4 Quanto ao medicamento	89
5.2.3 Norte	91
5.2.3.1 Quanto ao gênero.....	91
5.2.3.2 Quanto à faixa etária	92
5.2.3.3 Quanto ao diagnóstico.....	93
5.2.3.4 Quanto ao medicamento	94
5.2.4 Sudeste	96
5.2.4.1 Quanto ao gênero.....	96
5.2.4.2 Quanto à faixa etária	97

5.2.4.3 Quanto ao diagnóstico.....	97
5.2.4.4 Quanto ao medicamento	98
5.2.5 Sul	101
5.2.5.1 Quanto ao gênero.....	101
5.2.5.2 Quanto à faixa etária	102
5.2.5.3 Quanto ao diagnóstico.....	103
5.2.5.4 Quanto ao medicamento	103
6. DISCUSSÃO	107
7. CONCLUSÃO	120
REFERÊNCIAS.....	123
APÊNDICES	140
ANEXO	157

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença crônica, de caráter autoimune, caracterizada por acometimento poliarticular de forma simétrica e progressiva que, se não controlada, leva a uma deformação das articulações com destruição óssea e da cartilagem. Possui uma prevalência de 0,5% a 1% da população mundial adulta e incidência em torno de 0,03% ao ano. Acomete em torno de duas a três vezes mais as mulheres do que os homens, ocorrendo, sobretudo, em pacientes entre a quarta e sexta décadas de vida, embora haja registro em todas as faixas etárias. Quando envolve outros órgãos, a morbidade e a gravidade da doença são maiores, podendo diminuir a expectativa de vida em cinco a dez anos, o que a torna um sério problema de saúde pública. A maior parte dos estudos epidemiológicos e de caracterização dos indivíduos com diagnóstico de AR provêm da Europa e dos Estados Unidos, sendo poucos os estudos realizados na população brasileira (1-4).

Além do declínio funcional e na sobrevivência do indivíduo com diagnóstico de AR, essa doença apresenta significativo impacto econômico para a sociedade. Estudos europeus mensuraram os custos para a sociedade, entre € 3,4 e 42 bilhões por ano, na dependência da região estudada (5). Ao analisar os custos por paciente, considerando a perda de qualidade de vida e queda de produtividade, os valores variaram de US\$ 1.082,00 a US\$ 33.000,00 por ano (6). Ao estratificar os custos relacionados diretamente à assistência à saúde de indivíduos com diagnóstico de AR, nota-se que 8 a 67% refere-se aos custos advindos do tratamento com medicamentos (5, 7, 8).

Dados nacionais referentes ao impacto econômico da AR no sistema de saúde público ou privado são incipientes. Estudos visando revelar os custos para a sociedade brasileira verificaram um gasto 1,88 vezes maior para tratamento dessa doença do que é gasto em saúde/per capita/ano no país, e um custo com perda de produtividade de R\$ 5.889,13 por paciente/ano (8, 9). Ao analisar os custos diretos com assistência à saúde, em 2004, Chermontet al. (2008) encontrou um custo de R\$ 1.089,30/paciente/ano, sendo 67% devido a medicamentos (9). Em 2010, Bagatini (2010) demonstrou um custo direto com assistência expressivamente maior do que o estudo anterior, de R\$ 21.362,73 por

paciente/ano, no qual o Sistema Único de Saúde (SUS) foi responsável por 70,4% do valor e 91,4% desse total foi referente a aquisição de medicamentos (10).

Os medicamentos padronizados no SUS para tratamento da AR são disponibilizados pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), à exceção de analgésicos e anti-inflamatórios que são dispensados na Atenção Básica (11). O financiamento desse Componente é de responsabilidade do Ministério da Saúde e Secretarias de Estado da Saúde, na proporção de 9:1, respectivamente. Observa-se que o aporte financeiro desse Componente tem apresentado crescimento contínuo, passando de R\$ 516 milhões em 2003 para R\$ 2,615 bilhões em 2010, considerando apenas a contrapartida da União (12, 13). Ao analisar os gastos com medicamentos para AR, verifica-se importante aumento nos recursos empregados. Em 2007, o Ministério da Saúde investiu R\$ 147.232.846,74 enquanto que em 2008, os gastos da União e Estados foram de aproximadamente R\$ 175 milhões para apenas dois medicamentos utilizados para a forma mais grave da doença(13, 14).

Diversos estudos mencionam que há poucos dados na literatura sobre o CEAF e que há necessidade de estudos que permitam uma melhor caracterização dos indivíduos que utilizam medicamentos desse Componente(15-18). Deste modo, considerando os crescentes gastos com o CEAF e a escassez de estudos nacionais sobre a utilização desses medicamentos para AR, torna-se de fundamental importância identificar o perfil epidemiológico dos pacientes que recebem tratamento pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e os gastos que o Ministério da Saúde dispõe para tratamento dessa doença no território nacional.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 ARTRITE REUMATOIDE

2.1.1 Definição

A AR é uma doença autoimune de etiologia desconhecida, caracterizada por um processo crônico inflamatório e progressivo depoliartrite periférica e simétrica, que leva à deformidade e destruição das articulações em virtude de erosões ósseas e da cartilagem(4).

2.1.2 Epidemiologia

A AR acometecerca de 0,5% a 1% da população mundial adulta. Sua prevalência em caucasianos é de 1%, na África é de 0,1%, e atinge 5% dos índios americanos da etnia Chippewa, sendo mais baixa em países em desenvolvimento (3, 6, 19).

Três vezes mais comum em mulheres do que em homens, estudos apontam para a elevação da incidênciada AR com o aumento da idade e pico entre 40 e 65 anos de idade (3, 4, 19).

Dos poucos estudos que avaliaram a sua incidência, sendo a maioria estudada na população anglo-saxônica, estima-se em torno de 20 a 30 novos casos por 100.000 adultos por ano (3, 19). No Reino Unido, estima-se uma incidência de 15 casos em homens e 36 em mulheres por 100.000 habitantes por ano(20), enquanto na América do Norte encontrou-se uma incidência de 24 a 75 casos em caucasianos e de 90 a 890 casosem índios americanos (6).

A maior parte das informações disponíveis provêm da Europa e dos Estados Unidos, sendo poucos os estudos realizados na população brasileira (1,

3). Nesse sentido, foram encontrados apenas três estudos epidemiológicos nacionais e uma análise descritiva.

Uma pesquisa nacional por amostra de domicílios, baseada em amostragem probabilística, autoavaliativa dos indivíduos, descreveu alta prevalência de artrite/reumatismo em idosos com mais de 65 anos, 24,2% em 2008 (21). Ressalta-se que esse estudo foi baseado apenas na declaração do entrevistado, não existindo nenhum método que confirmasse o diagnóstico da doença, e utilizou uma denominação genérica da terminologia “artrite/reumatismo”, que engloba uma série de outras doenças, além de AR, conforme própria definição descrita na metodologia do estudo:

Artrite ou reumatismo: problema crônico de natureza inflamatória ou degenerativa dos ossos e articulações, com manifestações dolorosas, podendo, ou não, haver aumento de volume no local (inchaço), tornando as articulações endurecidas e rangendo aos movimentos, inclusive podendo haver deformações (artrite reumatoide, artrose ou osteoporose não localizada na coluna vertebral) (22).

Marques-Neto et al. (1993 apud Mota et al. 2011) realizou estudo de âmbito populacional de macrorregiões do país, encontrando uma prevalência de até 1% da população adulta com AR, que corresponde a uma estimativa de 1.300.000 pessoas acometidas (1, 23).

Por sua vez, um estudo transversal, com amostragem probabilística por conglomerados, no Município de Montes Claros (Minas Gerais), encontrou uma prevalência de 7,2% de doenças reumáticas, e de AR de 0,46%. Nesse estudo, as mulheres representaram 93% dos indivíduos com diagnóstico de AR. A faixa etária com maior proporção de prevalência da doença foi em indivíduos entre 55 e 74 anos, seguida das faixas etárias entre 35 a 54 anos, 16 a 34 anos e 75 a 92 anos (respectivamente, 42,8%; 35,7%; 14,3%; 7,2%) (24).

Análise descritiva de 1.318 prontuários de indivíduos com diagnóstico de AR, acompanhados ambulatorialmente no Estado de São Paulo, de 2002 a 2005, revelou que 86% eram mulheres, 70% caucasianos, e possuíam, em média, 46 anos de idade (25).

2.1.3 Etiologia

A etiologia da AR ainda não está estabelecida. Evidências históricas têm sugerido a influência de fatores ambientais na sua distribuição, havendo vestígios da doença em esqueletos antigos, em determinada aglomeração geográfica. Além de fatores ambientais, variáveis hormonais, genéticas e infecciosas, entre outros, parecem contribuir para a distribuição da doença(19).

A razão para o maior acometimento da população feminina ainda não está esclarecida. Acredita-se que seja importante a maior atividade do estrogênio sobre o sistema imunológico, ao inibir os linfócitos T supressores e ao aumentar a atividade dos linfócitos T auxiliares. Além disso, há receptores do estrogênio em células sinoviais e linfócitos T de memória, sendo associado um polimorfismo desses receptores com o desenvolvimento de AR. Outros fatores relacionados ao gênero feminino também têm demonstrado importância no desenvolvimento ou remissão da AR, tais como, o risco de desenvolvimento de AR aumentado em mulheres nulíparas e diminuição em mulheres que amamentam por um ano ou mais; a gestação está frequentemente associada com a remissão da doença no último trimestre (19).

Em relação ao gênero masculino, há estudos que demonstram que níveis baixos de testosterona, ou de demais precursores androgênicos, ou com maiores concentrações de estradiol estão associados ao aumento da suscetibilidade de desenvolvimento da doença, sendo que esse efeito não está relacionado à terapia com corticosteroide(26, 27). No entanto, ainda permanece incerto se essas alterações realmente aumentam o risco de desenvolvimento da doença ou se são oriundas da inflamação crônica típica da AR, já que o tipo de desenho desses estudos (transversal descritivo e caso-controle) limita permitir tal associação (19).

A suscetibilidade genética tem emergido como um dos principais condicionantes no desenvolvimento da AR, contribuindo em cerca de 53 a 65% (28). Gêmeos monozigóticos possuem um nível de concordância em desenvolver AR de, aproximadamente, 12 a 15% enquanto que em gêmeos dizigóticos essa concordância cai para 3,5% (19).

Em relação aos genes que aumentam o risco de desenvolvimento da AR, recentemente, tem-se destacado os alelos do receptor Fc-gama, um marcador de polimorfismo do receptor beta2-adrenérgico, e um subtipo do citocromo P450 1A2. No entanto, a relação desses receptores, pertencentes a outros sistemas do corpo humano, com o desenvolvimento dessa doença permanece desconhecida(19). Polimorfismos na região promotora do Fator de Necrose Tumoral α (TNF α) têm sido associados com aumento da probabilidade de desenvolvimento da doença, enquanto que polimorfismos no *locus* do gene PTRPC, envolvido na sinalização do TNF α , têm sido associados à melhor resposta terapêutica com os medicamentos que inibem tal fator (19, 29). Outros genes também têm sido alvos constantes de estudos acerca de sua influência no desenvolvimento de AR, porém as melhores evidências disponíveis, atualmente, demonstraram a importância de genes dos antígenos leucocitários humanos e no polimorfismo em um nucleotídeo do gene da proteína tirosina fosfatase N22 (PTPN22), localizado no cromossomo 1p13 (19, 30).

Segundo Gregersen et al. (1987 apud Usnayo et al. 2011) (31, 32) a presença dos seguintes alelos em um indivíduo, denominados de epítipo compartilhado, aumentam significativamente a chance de desenvolvimento de AR:

Um grupo de alelos do *locus* HLA-DRB1 (DRB1*01:01, DRB1*01:02, DRB1*04:01, DRB1*04:04, DRB1*04:05, DRB1*04:08, DRB1*04:10, DRB1*10:01, DRB1*14:02) codifica uma sequência de aminoácidos compartilhada (QKRAA/QRRRA/RRRAA, onde Q = glutamina; K = lisina; R = arginina e A = alanina), localizada no sulco de ligação ao peptídeo, nas posições 70 a 74 da terceira região hipervariável da molécula HLA-DR, sequência esta denominada de epítipo compartilhado.

Um estudo brasileiro tipo caso-controle realizado em São Paulo, em 2011, com 412 casos e 215 controles correlacionou o epítipo compartilhado com aumento da suscetibilidade de desenvolvimento de AR nesses pacientes (31). Ressalta-se, porém, que a presença do epítipo compartilhado não se correlaciona com o desenvolvimento de AR em certos grupos étnicos, como populações do norte da Europa, judeus israelenses, índios da etnia Yakima e coreanos (19).

A PTPN22 é uma proteína expressa em uma variedade de tecidos imunologicamente relevantes e desempenha um papel essencial na transdução

de sinais dos linfócitos T. Entretanto, além da AR, tal polimorfismo tem sido relatado também em outras doenças autoimunes como lupus eritematoso sistêmico, artrite idiopática juvenil, Doença de Graves e vitiligo generalizado (19, 30).

Entre os fatores de risco comportamentais para desenvolvimento de AR, o tabagismo tem sido fortemente associado, principalmente em indivíduos que possuem o epítipo compartilhado (19, 33, 34). Uma coorte retrospectiva com 7.697 mulheres concluiu que as que fumaram pelo menos 25 cigarros por dia, por mais de 20 anos, tiveram uma incidência 40% maior de desenvolvimento de AR daquelas que nunca fumaram. A análise multivariada revelou que o risco está envolvido com a duração do tabagismo e não com a quantidade de cigarros fumados (35). No entanto, parar de fumar ajuda a prevenir o desenvolvimento da AR, conforme estudo de base populacional, que demonstrou que mulheres que pararam de fumar por mais de dez anos antes de iniciar o estudo não compartilharam um risco aumentado de desenvolver AR quando comparado com seus controles(36).

Apesar de alguns estudos apontarem a presença de infecções como uma das principais causas desencadeantes da AR(37-39), ainda não há consenso sobre sua contribuição no desenvolvimento da doença (19, 40, 41).

Fatores de exposição ocupacional também sugerem o aumento no desenvolvimento da doença, principalmente em indivíduos que trabalham com amianto, sílica, eletricidade ou madeira (42). Uma metanálise evidenciou que indivíduos expostos à sílica possuem 3,43 vezes mais probabilidade de desenvolverem AR do que os que não trabalham com esse material (43).

2.1.4 Fisiopatologia

Embora a etiologia e a patogênese da AR permaneçam obscuras, inflamação aguda e crônica da sinóvia associadas a um processo proliferativo e destrutivo em tecidos articulares, estão envolvidas nessa doença. Áreas afetadas podem curar sem deixar sequelas estruturais ou serem danificadas e/ou

destruídas se a inflamação for grave e persistente o suficiente (44). Em geral, a AR acomete grandes e pequenas articulações em associação com manifestações sistêmicas como: rigidez matinal, fadiga e perda de peso (4).

O primeiro evento na AR é, provavelmente, antígeno-dependente da ativação de linfócitos T, por algum antígeno imunogeneticamente suscetível, carregado pelas células apresentadoras de antígeno, como macrófagos, células dendríticas e linfócitos B (44). No entanto, para as células T tornarem-se completamente ativadas, há necessidade de um segundo estímulo, realizado por meio da ligação entre uma molécula coestimulatória (CD80 ou CD86), presente nas células apresentadoras de antígeno, e seu respectivo receptor, expresso nas células T (CD28). A resposta imune inicial a esse antígeno é seguida pelo recrutamento dos linfócitos T inespecíficos e sua consequente proliferação clonal (10).

Uma vez desencadeada a resposta imunológica, antígenos próprios do tecido autólogo também são reconhecidos pelos linfócitos T e parecem contribuir para uma resposta em curso e na criação de autoanticorpos. Quatro autoantígenos possuem evidências de sua patogeniana AR: colágenos tipo II, antígeno de cartilagem glicoproteína-39, Imunoglobulina G e peptídeos citrulinados(44, 45)

O colágeno tipo II é uma proteína encontrada, exclusivamente, na cartilagem articular e no corpo vítreo do olho. Essa proteína induz, em modelos experimentais, inflamação crônica e a proliferação de linfócitos T ativados no líquido sinovial (46, 47).

O antígeno de cartilagem glicoproteína-39 é secretado seletivamente nos locais de inflamação e de lesão tecidual da sinóvia pelas células sinoviais e pelos condrócitos(44). Em modelos animais, peptídeos derivados dessa proteína ativaram os linfócitos T de seres humanos e, conseqüentemente, impulsionaram o processo inflamatório crônico (48).

A Imunoglobulina G (IgG), modificada por radicais oxigênio e peroxinitrito (presentes no fluido sinovial de indivíduos com artrite infalmatória), é reconhecida, *in vitro*, por linfócitos circulantes, iniciando uma resposta proliferativa e secretora de interleucina-2 (IL-2) (49).

Peptídeos citrulinados aparecem precocemente durante a evolução da ARE

são úteis para auxiliar no diagnóstico. A citrulina não é um aminoácido-padrão, e sua presença ocorre por uma modificação pós-traducional de proteínas contendo arginina, catalisada pela enzima peptidilargininadeiminase, presente em macrófagos e granulócitos, e que fica inativa em condições fisiológicas normais. Durante a morte dessas células, os processos homeostáticos falham, e a vimentina e histona são citrulinadas e ganham o meio extracelular. Além do mais, com a ruptura dessas células, a enzima extravasa e citrulina também proteínas extracelulares, como a fibrina. Essas proteínas e peptídeos citrulinados expostos ao sistema imunológico sob condições adjuvantes, como no contexto da sinóvia inflamada, levam a uma resposta imunológica específica (45).

Com a ativação dos linfócitos T, principalmente os linfócitos T auxiliares Th1, por meio de linfocinas, desencadeia-se o recrutamento de linfócitos B, monócitos e macrófagos. Em condições normais, linfócitos B se diferenciam em plasmócitos, e expressam as proteínas de superfície CD20 e CD22. Os plasmócitos secretam anticorpos, como o Fator Reumatoide (FR), que formam complexos imunes e ativam a linhagem de monócitos, desencadeando uma cascata de sinalização e secreção do TNF α . A partir do momento em que os plasmócitos apresentam o antígeno para novos linfócitos T, é iniciado um ciclo vicioso. Apesar dos linfócitos T reguladores (CD4+ CD25+) suprirem efetivamente a ativação de demais linfócitos T, parecem estar em menor número em indivíduos com diagnóstico de AR (50, 51).

Os linfócitos T produzem uma série de linfocinas, como IL-2, interferon γ e TNF α , enquanto que os monócitos ativados produzem outras citocinas pró-inflamatórias, como Interleucina 1 (IL-1) e Interleucina 6 (IL-6), além do TNF α . Além disso, complexos imunes ativam os macrófagos para a produção de TNF α . Apesar da identificação de mais de 100 diferentes tipos de citocinas, quimiocinas e outros fatores envolvidos na patogênese da AR, o TNF α continua ocupando lugar de destaque na doença erosiva da articulação, por meio da ativação dos osteoclastos (52, 53). Os principais efeitos do TNF α são a liberação de outras citocinas, incluindo IL-1 e metaloproteínas no tecido sinovial proliferado, diminuição da síntese de proteoglicanos pelos condrócitos e promoção da diferenciação de monócitos em osteoclastos (10).

Diversas vias adicionais estão envolvidas na patogênese da AR, conforme

ilustrado na Figura 1, que amplificam a resposta inflamatória e que estão diretamente envolvidas na geração da inflamação, dor, inchaço, derrame da sinóvia e rigidez. As células endoteliais, sob estímulo de citocinas e quimiocinas, expressam em sua superfície moléculas de adesão que facilitam a entrada de diferentes tipos celulares na membrana sinovial. A ativação dessas células endoteliais promove acentuada angiogênese. Esse evento é acompanhado pela transudação de líquido e migração de linfócitos e leucócitos polimorfonucleares para a sinóvia e no líquido sinovial(10, 44, 51).

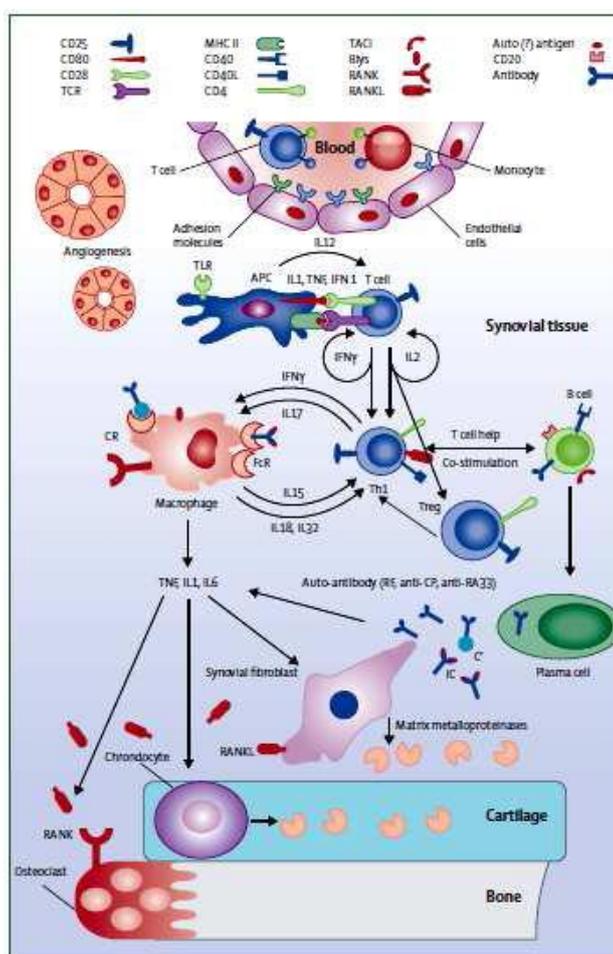


Figura 1 - Fisiopatologia da artrite reumatoide
Fonte: Smolen et al. (2007)(50)

A hiperplasia das células sinoviais, o infiltrado linfocítico e a neoangiogênese levam à formação do “*pannus*”(tecido sinovial proliferado), que estimula a reabsorção da cartilagem adjacente resultando em destruição

irreversível da cartilagem e, conseqüentemente, com a ativação dos osteoclastos, promove a erosão do osso subcondral(44, 52).

Radicais reativos de oxigênio e nitrogênio, como superóxido, peróxido de hidrogênio, radicais hidroxila, ácidohipocloroso,óxido nítrico e peroxinitrito, oriundos das células imunes ativadas, também têm papel na patogênese da AR, principalmente na contribuição do dano tecidual da articulação afetada (52).

O entendimento da fisiopatologia da AR e as citocinas envolvidas nesse processo constituiu a base para o desenvolvimento dos medicamentos biológicos, que permitiram grande avanço terapêutico no controle da progressão do dano articular e diminuição dos sinais e sintomas (10, 54) .

2.1.5 Diagnóstico

Diagnóstico e manejo precoces são fundamentais para modificar a evolução da AR. O diagnóstico depende da associação de uma série de sintomas e sinais clínicos, achados laboratoriais e radiográficos. Além de uma história e um exame físico completos, a avaliação inicial do paciente com AR deve constar de avaliação dos sintomas de atividade da doença, estado funcional, evidências objetivas de inflamação articular, problemas mecânicos articulares, presença de comprometimento extra-articular e de lesão radiográfica (4). Nenhum exame isolado, seja laboratorial, de imagem ou histopatológico, confirma seu diagnóstico (1).

O diagnóstico clínico precede a avaliação sobre a presença de dor e edema nas articulações, a localização das articulações afetadas e a presença de rigidez matinal por, no mínimo, 30 minutos(55).

Quando a AR se apresenta em sua forma bem definida, o reconhecimento é facilitado, porém o diagnóstico na fase inicial da doença pode ser difícil, já que alterações típicas estão, muitas vezes, ausentes. As manifestações clínicas da AR podem ser divididas em articulares e extra-articulares(1)

A característica básica da manifestação articular é a inflamação da sinóvia, podendo acometer qualquer uma das articulações diartrodiais do corpo. A queixa

clínica é de dor, inchaço e limitação dos movimentos das articulações acometidas. Ao exame físico, observa-se presença de dor, aumento de volume das articulações, derrame intra-articular, calor e, eventualmente, rubor. Nas articulações profundas, como os quadris e ombros, esses achados podem não ser evidentes(1).

As manifestações extra-articulares mais frequentes incluem quadros cutâneos, oculares, pulmonares, cardíacos, hematológicos, neurológicos e osteometabólicos. São mais observadas em pacientes com doença grave e poliarticular, sorologia positiva para FR ou Anti-Peptídeo Citrulinado Cíclico (anti-CCP) e com nódulos reumatóides(1).

A avaliação da atividade da doença em pacientes com AR é baseada por meio da sintomatologia e do estado funcional das articulações, na presença de manifestações articulares ou extra-articulares, positividade de marcadores laboratoriais e análise dos exames de imagem. Esses fatores são utilizados tanto para avaliação inicial da atividade da doença quanto para monitorar a resposta terapêutica(56).

Os marcadores laboratoriais mais utilizados para avaliar a atividade da AR são as provas de atividade inflamatória: velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C reativa (PCR). Embora sejam frequentemente solicitados durante o acompanhamento, e possam apresentar correlação com períodos de atividade de doença, tais exames não são específicos já que sofrem influência de diversas variáveis, incluindo idade, gênero, gravidez, hipoalbuminemia etc. Porém alguns autoanticorpos auxiliam como potenciais marcadores de diagnóstico na AR, como o FR e peptídeos citrulinados, o que inclui o anti-CCP(1).

Os autoanticorpos são imunoglobulinas (Ig) que reagem contra antígenos próprios de tecido autólogo. Indivíduos normais podem apresentar, ainda que em baixas concentrações, imunoglobulinas circulantes capazes de se ligarem a uma variedade de autoantígenos. Por outro lado, os anticorpos ditos patológicos são, em geral, de classe IgG, e apresentam alta afinidade, concentração sérica e especificidade. A presença de altos níveis séricos deste último tipo de autoanticorpos circulantes é uma das principais características das doenças autoimunes(45).

O FR é autoanticorpo dirigido contra a região constante Fc de anticorpos IgG humanos. Classicamente associado à AR, é encontrado no soro de cerca de 70% dos indivíduos com a doença e se correlaciona estatisticamente com pior prognóstico. Níveis mais elevados se associam à doença agressiva, presença de nódulos reumatóides e manifestações extra-articulares. Individualmente, o valor diagnóstico do FR é limitado, já que 30% a 50% dos indivíduos, no início do quadro, podem ser soronegativos para esse autoanticorpo. Além da baixa sensibilidade, possui baixa especificidade, pois pode estar presente em outras doenças reumáticas, infecções e em indivíduos idosos. Assim, a negatividade do FR não exclui o diagnóstico de AR e sua positividade deve ser cuidadosamente interpretada de acordo com os achados clínicos (1, 4, 10). Estudos que avaliaram o FR como um potencial marcador de atividade da doença de resposta ao tratamento encontraram resultados controversos (57).

Recentemente, diversos peptídeos citrulinados emergiram como ferramenta diagnóstica importante para a AR, com sensibilidade semelhante e especificidade superior à do FR, porém suas funções como possíveis marcadores de atividade da AR ainda permanecem questionáveis (1, 57).

Por outro lado, o anti-CCP tem maior aplicabilidade clínica. Possui uma sensibilidade em torno de 70% e uma alta especificidade (95%), mas maior custo, podendo ser solicitado nos casos de dúvida diagnóstica, principalmente nos casos do FR negativo e na fase inicial da doença. Além do mais, pode ser usado como um indicador de progressão e prognóstico da doença (1, 4, 57).

Outros autoanticorpos vêm sendo utilizados na investigação da AR, no intuito de promoverem diagnóstico mais precoce, marcadores de atividade mais confiáveis e indicadores de prognóstico. Destacam-se os anticorpos contra vimentina citrulinada mutada, antiqueratina, fator antiperinuclear, antifilagrina, antifibrinogênio citrulinado, antiproteína A2 do complexo de ribonucleoproteína nuclear heterogêneo, anti-interleucina 1, anti-1- α -enolase e anti produtos finais da glicação avançada. Esses anticorpos possuem boa especificidade, mas sensibilidade inferior ao anti-CCP para o diagnóstico da AR (1).

Entre os exames de imagem, a radiografia convencional é o método de imagem mais utilizado na avaliação de dano estrutural articular na AR. Além de ser

uma ferramenta útil para diagnóstico, é importante no monitoramento da progressão da doença, já que a evidência de dano articular pela radiografia está fortemente associada ao declínio funcional a longo prazo(1, 58).

A ultrassonografia musculoesquelética possui sensibilidade superior na detecção de dano estrutural em comparação à radiografia convencional, sendo útil na detecção precoce e no monitoramento de atividade inflamatória e dos sinais de destruição articular(1). Além disso, possibilita a diferenciação entre derrame articular e proliferação/hipertrofia sinovial, que pode representar a formação do *pannus*(59).

A ressonância magnética é o método mais sensível para detectar as alterações da AR em sua fase inicial, pois permite avaliar alterações estruturais de partes moles, ossos e cartilagens, além de evidenciar erosões antes das radiografias convencionais e de detectar edema ósseo, que mostrou ser um preditor de erosão óssea(1).

Cintilografia óssea e tomografia computadorizada não são atualmente recomendadas para diagnóstico de AR, segundo a Sociedade Brasileira de Reumatologia (1).

A classificação da AR era essencialmente baseada nos critérios do Colégio Americano de Reumatologia (ACR, do inglês, *American College of Rheumatology*), de 1987 até 2010, e era considerado, até então, o padrão para a seleção de indivíduos para estudos clínicos(1, 60). Tais critérios foram formulados visando distinguir a AR, estabelecida a partir de outras doenças reumáticas. Deste modo, para caracterizar um indivíduo com AR seria necessário apresentar quatro dos sete critérios:

- 1) rigidez matinal;
- 2) artrite de três ou mais áreas: pelo menos três áreas articulares com edema de partes moles ou derrame articular observado pelo médico;
- 3) artrite de articulações das mãos (punho, interfalangeanas proximais e metacarpofalangeanas);
- 4) artrite simétrica;
- 5) nódulos reumatoides;
- 6) FR positivo;

7) alterações radiográficas: erosões ou descalcificações localizadas em mãos e punhos (4, 11, 61).

Os critérios de um a quatro devem estar presentes por pelo menos 6 semanas. O exame radiográfico deve ser repetido, a critério clínico, para avaliar a progressão ou não da doença (4, 11). Tais critérios apresentam sensibilidade de 91% a 94% e especificidade de 89% para AR estabelecida. No entanto, incluem características menos frequentes na AR de início recente, como alterações radiográficas e nódulos reumatoides, sendo considerados sub-ótimos para a identificação de indivíduos com AR inicial (1).

Desse modo, o ACR e a Liga Europeia contra o Reumatismo (EULAR, do inglês, *European League Against Rheumatism*) uniram-se visando identificar também os indivíduos com AR em um estágio anterior da doença. Esses critérios focam em identificar fatores, em indivíduos classificados com sinovite inflamatória indiferenciada, para quais os riscos de persistência dos sintomas ou danos estruturais são suficientes para considerar o tratamento com medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) (55). Embora alguns desses indivíduos apresentem um curso de doença com remissão espontânea, outros apresentarão um fenótipo de doença progressiva com erosões, exigindo intervenção precoce (60).

Tais critérios podem ser aplicados em qualquer indivíduo saudável que apresente evidência clínica de sinovite ativa em pelo menos uma articulação (edema), exceto nas articulações interfalangeanas distais e nas primeiras metatarsofalangeana e carpometacarpiana, e não possua outra doença que seja causadora da sinovite (1, 2, 60).

A partir do preenchimento dessas situações, um sistema de pontuação baseado em medidas que são usadas na prática clínica é aplicado, e a doença será classificada como AR se um total de 6 ou mais pontos (de um valor máximo de 10) for atingido, a partir da pontuação obtida em cada um dos quatro diferentes domínios, conforme Tabela 1 (1, 2, 60).

Tabela 1 - Critérios de classificação da artrite reumatoide segundo Colégio Americano de Reumatologia e Liga Europeia contra o Reumatismo

ENVOLVIMENTO ARTICULAR^A	
1 grande articulação ^B	0
2-10 grandes articulações	1
1-3 pequenas articulações ^C (com ou sem envolvimento de grandes articulações)	2
4-10 pequenas articulações (com ou sem envolvimento de grandes articulações)	3
>10 articulações ^D	5
SOROLOGIA^E	
FR negativo e AAPC negativo	0
FR positivo em título baixo ou AAPC positivo em título baixo	2
FR positivo em título alto ou AAPC positivo em título alto	3
PROVAS DE FASE AGUDA^F (pelo menos o resultado de um teste é necessário para classificação)	
FR negativo e AAPC negativo	0
PCR anormal ou VHS anormal	1
DURAÇÃO DOS SINTOMAS^G	
< 6 semanas	0
≥ 6 semanas	1

A - Refere-se a qualquer articulação edemaciada ou dolorosa ao exame físico e que pode ser confirmada por evidências de sinovite, detectada por um método de imagem. As articulações interfalangeanas distais, primeira carpometacarpiana e primeira metatarsofalangeanas são excluídas da avaliação. As diferentes categorias de acometimento articular são definidas de acordo com a localização e o número de articulações envolvidas (padrão ou distribuição do acometimento articular). A pontuação ou colocação na categoria mais alta possível é baseada no padrão de envolvimento articular.

B - São consideradas grandes articulações: ombros, cotovelos, quadris, joelhos e tornozelos.

C - São consideradas pequenas articulações: punhos, articulações metacarpofalangeanas, interfalangeanas proximais, interfalangeana do primeiro quirodáctilo e articulações da primeira metatarsofalangeana.

D - Nesta categoria, pelo menos uma das articulações envolvidas deve ser uma pequena articulação; as outras articulações podem incluir qualquer combinação de grandes e pequenas articulações, bem como outras não especificamente mencionadas em outros lugares (por exemplo, temperomandibular, acromioclavicular e esternoclavicular).

E - Negativo refere-se a valores, em Unidade Internacional (UI), menores ou iguais ao limite superior da normalidade (LSN) para o método e laboratório. Título positivo baixo corresponde aos valores (UI) maiores que o LSN, mas menores ou iguais a três vezes o LSN para o método e laboratório. Título positivo alto: valores maiores que 3 vezes o LSN para o método e laboratório. Quando o FR só estiver disponível como positivo ou negativo, um resultado positivo deve ser marcado como "positivo em título baixo".

F - Normal / anormal é determinado por padrões laboratoriais locais (outras causas de elevação das provas de fase aguda devem ser excluídas).

G - Duração dos sintomas se refere ao relato do paciente quanto à duração máxima dos sintomas ou sinais de sinovite (por exemplo, dor, inchaço) nas articulações clinicamente envolvidas no momento da avaliação, independentemente do *status* do tratamento.

AAPC = Anticorpos Antiproteína/Peptídeo Citrulinados.

Fontes: Mota et al.(2011) e Aletaha et al. (2010) (1, 2)

Uma diferença importante dos critérios de classificação da AR do ACR de 1987 é que, uma vez confirmada a presença de sinovite clínica, tanto as articulações edemaciadas como as articulações dolorosas podem ser incluídas

para determinar a pontuação referente ao número e tipo de articulações envolvidas. Uma distribuição simétrica também não é necessária, mas está provavelmente incluída no âmbito da pontuação atribuída ao envolvimento articular – o envolvimento de um maior número de articulações estaria associado a uma probabilidade maior de simetria. Ao contrário dos critérios de 1987, a presença de nódulos e alterações típicas na radiografia, que refletem a doença de longa data, não está incluída nesse sistema de pontuação. A pesquisa de peptídeos citrulinados foi incluída nos critérios. Embora o foco dos critérios seja classificar os pacientes com doença precoce, reconhece-se que eles podem se apresentar em uma fase mais tardia da doença. Para manter um único sistema de classificação para a AR e para incluir esse grupo de pacientes, duas ressalvas aos critérios foram incluídas. Pacientes com erosões típicas de AR e com história compatível ao preenchimento prévio dos critérios da ACR/ EULAR 2010 para AR são classificados como AR. Da mesma forma, pacientes com doença de longa data, ativos e inativos (com ou sem tratamento), que previamente já preencheriam esses critérios de classificação tendo como base a análise retrospectiva dos dados disponíveis, são também classificados como AR (2, 60).

Os novos critérios de 2010 são classificatórios. O diagnóstico clínico é complexo, e inclui diversos aspectos que dificilmente poderiam ser resumidos em escores. Eventualmente, os critérios da ACR/ EULAR 2010 podem servir como um guia para o estabelecimento do diagnóstico clínico, porém vários aspectos precisam ser criteriosamente analisados, como por exemplo, sua validação em diferentes populações, incluindo coortes brasileiras de AR inicial (1).

2.1.6 Diagnóstico diferencial

A avaliação inicial da AR requer uma cuidadosa anamnese da história e evolução clínica e exame físico, complementarmente com exames laboratoriais, para identificar características da AR ou sugerir um diagnóstico diferencial (55).

Ausência de outras condições ou sintomas sugestivos de outro agravo, como psoríase ou doença inflamatória intestinal, auxilia na exclusão de outras

causas. Sintomas de artrite por um curto período, por exemplo, menos de seis semanas, pode indicar a presença de poliartrite aguda viral em vez de AR (55). Além disso, uma variedade de doenças deve ser considerada no momento do diagnóstico diferencial.

Infecções podem causar poliartrite aguda, com ou sem manifestações de artralguas. Dependendo do agente infeccioso, pode haver baixos títulos de FR e elevação dos fatores de fase aguda de inflamação. Entre os principais agentes, destacam-se hepatites virais B e C, rubéola, vírus T-linfotrópicos tipo I (HTLV-1), parvovírus, alfavírus e artrite de Lyme ou infecciosa (1, 55, 62).

Espondiloartrites, como artrite psoriásica, espondiliteancilósante ou artrite associada com doença inflamatória intestinal, podem apresentar características de poliartrite simétrica ou periférica (55).

Lupus eritematoso sistêmico, Síndrome de Sjögren, dermatomiosite e esclerose sistêmica são doenças autoimunes sistêmicas que podem ser confundidas com AR inicial (1, 55).

Doenças neoplásicas e endócrinas, artrites microcristalinas e osteoartrite também devem ser excluídas antes de confirmar o diagnóstico de AR (1). Outros agravos, por exemplo, retículo-histiocitose multicêntrica, reumatismo fibroblástico e artropatiasarcoide, também devem ser investigados por mais que possuam baixa prevalência(55).

2.1.7 Prognóstico

A AR, mesmo em sua fase inicial, pode ocasionar considerável impacto na qualidade de vida; e está associada a uma reduzida expectativa de vida(1). Estima-se que um indivíduo com a doença possua entre 3 e 10 anos menos de vida do que aquele com suas mesmas características, tendo como suas principais causas as complicações advindas de doenças infecciosas, renais e cardiovasculares (3, 4). Pacientes com diagnóstico de AR e que necessitam de cuidados hospitalares possuem uma mortalidade duas vezes maior quando comparados com aqueles sem a doença(63).

Presença de comorbidades, formação educacional, estado socioeconômico e civil podem afetar a sobrevida. Como esperado, a mortalidade geralmente é menor em estudos de base populacional do que em estudos de relato na prática clínica, principalmente em virtude de a condição clínica ser mais grave na população deste último estudo. Por outro lado, há evidências que demonstram que a mortalidade é maior em países em desenvolvimento, o que pode explicar a menor prevalência encontrada em tais países(3).

AAR propriamente dita é raramente considerada como uma causa da morte. A maior causa de morte em indivíduos com AR deve-se ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares, por se tratar de uma doença inflamatória crônica(6, 64, 65).

A mortalidade está diretamente relacionada à incapacidade funcional, estado e percepção de saúde do indivíduo acometido e de manifestação extra-articular(3).

O início da AR em idade precoce, presença de erosões nos dois primeiros anos da doença, limitação funcional, artrite em mais de 20 articulações e o comprometimento extra-articular estão associados a um mau prognóstico. Resultados de exames laboratoriais também permitem definir o mau prognóstico da doença, nos casos de altos títulos de FR, Anti-CCP positivo e VHS e/ou PCR persistentemente elevados. Idade avançada, gênero feminino, presença do epítipo compartilhado e tabagismo também estão relacionados à pior evolução da AR, maior progressão radiográfica e invalidez precoce (4, 66).

Além do aumento da mortalidade e de comorbidades, indivíduos com AR apresentam sérios comprometimentos para exercerem suas atividades cotidianas. Um estudo de coorte que acompanhou 121 indivíduos por 20 anos demonstrou que, após o primeiro ano de diagnóstico da doença, 31% apresentaram incapacidade para o trabalho, elevando-se para 80% após 20 anos (67).

Tratamento precoce do indivíduo com AR diminui a gravidade da evolução da doença. Umametanálise demonstrou que tratar o indivíduo com MMCD o mais breve possível diminuiu em 33% a evolução radiográfica da doença, em relação a indivíduos que iniciaram o tratamento nove meses mais tarde (58).

Além do próprio benefício no controle da doença, alguns medicamentos têm apresentado evidência de redução de eventos cardiovasculares. Uma

metanálise que incluiu estudos observacionais prospectivos e ensaios clínicos randomizados e controlados comparando medicamentos anti-Fator de Necrose Tumoral α (anti-TNF α) com MMCD demonstrou que a terapia com anti-TNF α reduziu o risco de eventos cardiovasculares gerais, infarto do miocárdio e acidente vascular encefálico. A limitação dessa metanálise foi a grande heterogeneidade e possíveis vieses de publicação dos estudos analisados (68). Uma revisão sistemática demonstrou que o uso do metotrexato em indivíduos com AR está associado a uma diminuição no desenvolvimento e mortalidade de/por eventos cardiovasculares (69).

A evolução da AR varia consideravelmente, sendo identificados três padrões gerais: períodos longos de remissão clínica, doença intermitente e doença progressiva. Períodos longos de remissão clínica ocorrem em cerca de 10% dos indivíduos, que podem estar associados com o desaparecimento da positividade do FR. Aproximadamente 15 a 30% dos indivíduos terão um curso intermitente caracterizado por remissões parciais a completas, sem necessidade de tratamento contínuo. As remissões podem durar até um ano, e as recaídas são muitas vezes marcadas por afetar articulações adicionais. No entanto, a maioria dos indivíduos possuirão uma doença progressiva que pode levar à destruição das articulações e invalidez (56).

2.1.8 Tratamento

O diagnóstico precoce e o início imediato do tratamento são fundamentais para o controle da atividade da doença e para prevenção da incapacidade funcional e lesão articular irreversível. Os principais objetivos do tratamento da AR visam maximizar a qualidade de vida desses indivíduos, controlar a lesão articular, prevenir a perda funcional e diminuir a dor (4).

O tratamento da AR deve ser considerado um processo dinâmico, constantemente reavaliado (4). A diversidade de opções terapêuticas para AR tem aumentado significativamente nas últimas décadas, visando minimizar seus sintomas, e mais recentemente, diminuir sua evolução (70). Tratamentos não-

farmacológicos e preventivos são indicados para todos os pacientes, entretanto a terapia farmacológica é o principal tratamento para todos com exceção daqueles em remissão clínica (11, 56).

O processo de educação ao paciente com AR sobre sua doença, visando sua conscientização e problematização do caso é recomendado em todas as situações. Devem ser promovidas ações no sentido de minimizar os sintomas da AR e os efeitos colaterais advindos do tratamento farmacológico (71).

O condicionamento físico, envolvendo atividade aeróbica, exercícios resistidos e alongamentos, deve ser estimulado, pois podem melhorar a aptidão aeróbia e funcional, força muscular e mobilidade articular sem dano articular significativo ou piora no processo inflamatório. Ressalta-se, porém, que se faz necessário observar os critérios de tolerância ao exercício e a fadiga(4). Revisões sistemáticas corroboram a eficácia de programas de exercício e condicionamento físicos na minimização dos sintomas da AR(72-74).

Fisioterapia e terapia ocupacional contribuem para que o paciente possa continuar a exercer as atividades da vida diária (4).

O tratamento psicológico, utilizando terapia cognitivo-comportamental, pode auxiliar o manejo da dor e demais sintomatologias típicas da AR(75). Há evidências de benefício com terapia cognitivo-comportamental a curto prazo, com menos de seis semanas de duração, mas com resultados conflitantes em longo prazo. Uma revisão sistemática da literatura encontrou evidências limitadas em relação ao tratamento adjuvante da AR por meio de técnicas de relaxamento (72, 76).

Para indivíduos com AR em situações nas quais medidas clínicas e fisioterápicas não produzam controle dos sintomas e/ou não permitam níveis mínimos aceitáveis de atividade de vida diária (trabalho, atividades domésticas, deambulação por 30 minutos, independência) pode-se considerar o tratamento cirúrgico(4).

O tratamento farmacológico da AR varia de acordo com o estágio da doença, sua atividade e sua gravidade (4). Deve ser instituído objetivando induzir uma remissão e prevenir tanto a perda adicional de tecidos articulares como a perda da capacidade de execução das atividades diárias (56).A remissão completa, apesar de ser o objetivo final do tratamento, raramente é alcançada (4).

O Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia, de 2009, recomenda uma estratégia de tratamento da AR de forma escalonada, com a combinação de medicamentos de diferentes classes. Inicialmente, para controle da dor e da inflamação, preconiza-se o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), associado ou não aos corticosteroides. MMCD estão indicados para todo paciente a partir da definição do diagnóstico de AR. Caso exista intolerância ao metotrexato, este poderá ser substituído por leflunomida, azatioprina ou ciclosporina. Não havendo resposta clínica com doses máximas toleradas de metotrexato, recomenda-se a combinação de MMCD, sendo as mais utilizadas: metotrexato com cloroquina ou sulfassalazina ou a associação desses três medicamentos. Pode-se considerar a possibilidade de uso associado de metotrexato com leflunomida ou ciclosporina(4).

A utilização de anti-TNF α ou abatacepte, segundo o Consenso Brasileiro, está recomendada após falta de resposta a, pelo menos, dois esquemas terapêuticos descritos anteriormente. Na falta de resposta ao tratamento com anti-TNF α , estão indicados rituximabe ou abatacepte. Na presença de manifestações extra-articulares, podem ser empregadas altas doses de corticosteroides. A ciclofosfamida fica restrita àqueles casos de AR com manifestações extra-articulares de maior gravidade(4).

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de AR do Ministério da Saúde, também aborda o uso escalonado do tratamento medicamentoso no âmbito do SUS. Em comparação ao Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia, possui escalonamento semelhante, porém indica menos medicamentos e, principalmente, não contempla uma linha de cuidado para casos refratários aos anti-TNF α (11).

Um estudo brasileiro comparou a indicação de medicamentos biológicos segundo os protocolos ou consensos para AR da Sociedade Brasileira de Reumatologia, Ministério da Saúde brasileiro, ACR, Grupo Latino-americano de Estudo de Artrite Reumatoide (GLADAR), EULAR e do Colégio Mexicano de Reumatologia. Esse estudo encontrou importantes diferenças em diversas recomendações de tratamento e na metodologia de elaboração dessas diretrizes. Segundo o estudo, os consensos mais recentes foram embasados em revisão sistemática da literatura (elaborados pelo EULAR e ACR), enquanto os demais,

mais antigos, basearam-se em opiniões de especialistas ou não havia menção da metodologia de elaboração. Tanto o Protocolo do Ministério da Saúde quanto da Sociedade Brasileira de Reumatologia não especificam em qual nível de atividade da doença está indicado o uso de biológicos. No entanto, à exceção do guia do Ministério da Saúde, os demais apontam a utilização de índices que indicam a atividade da AR. Ressalta-se que todas as recomendações norteiam o uso prévio e associado de metotrexato isolado ou associado com outro MMCD antes da utilização de um medicamento biológico. Ambos os guias nacionais preconizam monitorização radiográfica, a um intervalo definido, enquanto os demais não a exigem (77). Algumas das limitações desse estudo referem-se à ausência de metodologia validada para comparar a qualidade das diretrizes, visto que existem instrumentos de avaliação consensuados e empregados pela comunidade científica para avaliação de protocolos, e a utilização de uma versão anterior do Protocolo do Ministério da Saúde (utilizou a versão publicada em 2002, em vez da versão atualizada em 2006) (11, 78, 79).

Além do mais, ressalta-se que o consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia será atualizado em 2012, com alterações na utilização de medicamentos biológicos apenas para os casos com nível de atividade moderada, além de diferenças no escalonamento terapêutico e inclusão de indicação de golimumabe, certolizumabepegol, abatacepte e tocilizumabe (80).

A combinação de diversas classes de medicamentos, com diferentes mecanismos de ação, é a forma mais usual de tratamento e parece ser a mais eficaz no controle da doença (10). Existem, atualmente, diversas classes de medicamentos com benefícios para pacientes com AR: AINE, corticosteroides, MMCD e medicamentos biológicos (81).

2.1.8.1 Anti-inflamatórios Não Esteroidais (AINE)

Para o controle da dor e do processo inflamatório articular, o uso de AINE, associado ou não a doses baixas de corticosteroides (até no máximo 15mg de prednisona), é um importante adjuvante à terapêutica de base. Não existem

estudos mostrando diferença da eficácia entre os diversos AINE disponíveis. Assim, a escolha de qual usar depende de perfil de efeitos adversos e disponibilidade(4, 11).

Além do efeito antiinflamatório, os AINE apresentam também efeito analgésico. Devem ser administrados em doses plenas para pacientes com AR grave. Nos demais casos, o uso é limitado aos períodos de crises(11).

Doses diárias de 3.200mg de ibuprofeno, 1.000mg de naproxeno, 200mg de celecoxibe ou 20mg de piroxicam são efetivas na diminuição da dor e inflamação ocasionada pela AR (71).

2.1.8.2 Corticosteroides

Os corticosteroides podem ser utilizados para melhora rápida da inflamação em indivíduos que tiveram diagnóstico recente de AR, apresentam doença grave ou rápida deterioração, por um curto período de tempo e conjuntamente com os MMCD (11, 20, 56). A metanálise que comparou 10 estudos, totalizando 1.414 indivíduos demonstrou que corticosteroides diminuem em 54% a destruição óssea quando comparados ao placebo(82).

A prednisona ou prednisolona são os fármacos desta classe mais utilizados para suprimir a inflamação, podendo ser utilizados por via oral, intravenosa ou intra-articular. Doses orais equivalentes a 7,5 mg/dia de prednisolona são seguras, por período curto de duração. Doses orais equivalentes a 15 mg/dia ou menos de prednisona são efetivas no alívio da dor articular e têm maior efeito nestas manifestações do que AINE. Podem ser utilizados, preferencialmente por períodos não superiores a 6 meses, devido aos potenciais efeitos adversos(10, 11). Uso intrarticular de corticosteroides pode ser utilizado para reduzir sinovite pauciarticular(71).

2.1.8.3 Medicamentos Modificadores do Curso da Doença (MMCD)

Os MMCD são indicados para todo paciente a partir da definição do diagnóstico de AR, sendo, idealmente, introduzidos imediatamente no início da persistência dos sintomas da doença (4, 20). Quando comparado ao placebo, de forma geral, os MMCD diminuem em 65% a progressão da destruição óssea, sendo a associação entre dois MMCD mais vantajosa do que seu uso isolado (83).

Os MMCD compreendem diversas classes de medicamentos que diminuem os sintomas inflamatórios e a progressão da erosão óssea (84). Entre os medicamentos desta classe, destacam-se a hidroxiquina, cloroquina, sulfassalazina, metotrexato, leflunomida e ciclosporina. Usados menos frequentemente, são sais de ouro, penicilamina e azatioprina, por apresentarem eficácia não superior aos demais representantes e com perfil de efeitos adversos desfavoráveis (11).

Hidroxiquina e cloroquina são medicamentos classificados como antimaláricos (4). São apropriados para pacientes com AR leve, pois têm menor número de articulações envolvidas e com manifestações menos intensas. A hidroxiquina é utilizada em uma dose de 200-400 mg/dia, até uma dose máxima de 6,5 mg/kg/dia (71). A cloroquina é utilizada na dose de 4mg/kg/dia (4).

A sulfassalazina é considerada efetiva na redução da atividade da AR, no controle da dor, na diminuição na progressão da doença e na melhora da avaliação clínica global (4). Em determinados casos, sua utilização como MMCD de primeira escolha ocorre por ser o menos tóxico, ser seguro na gravidez e requerer acompanhamento menos rigoroso que o metotrexato (85). Além disso, seu uso é preferível aos antimaláricos em indivíduos com sinais e sintomas de sinovite ativa (66). A dose alvo de sulfassalazina é de 2 a 3g diários, podendo ser dividida em 2 a 4 administrações diárias (11, 66).

O metotrexato reduz sinais e sintomas de atividade da AR, a progressão das lesões radiográficas e melhora o estado funcional do paciente. É considerado o MMCD padrão no tratamento da AR, principalmente na forma grave da doença. As doses iniciais desse medicamento para AR variam de 7,5 a 15 mg/semana.

Caso não se observe melhora ou controle da doença, deve-se aumentar progressivamente a dose após cada quatro a seis semanas de tratamento até alcançar a dose máxima(4, 71). O uso intravenoso em doses de até 25mg/semana pode ser considerado para indivíduos com AR grave e pouco responsiva ou nos casos que houve intolerância devido aos efeitos gastrointestinais. Após resposta adequada, redução gradual da dose deve ser considerada(4, 11, 71).

A leflunomida reduz a atividade da AR e sua progressão radiológica e aumenta a qualidade de vida do paciente (4, 85). É eficaz como MMCD de primeira escolha na AR moderadamente ativa, independente da presença de fatores de mau prognóstico (66). A sua dose usual é 20mg ao dia, geralmente, em combinação com metotrexato(11).

Por sua vez, a ciclosporina é efetiva como MMCD de segunda linha e possui benefício clínico importante no tratamento por até um ano de indivíduos com AR progressiva(86). Sua toxicidade, entretanto, limita sua utilização para pacientes com doença não responsiva a outros MMCD(4). A dose inicial recomendada é de 2,5mg/kg/dia dividida em duas doses, podendo ser aumentada a cada 4-8 semanas em 0,5 a 0,75mg/kg/dia na falta de resposta à dose inicial, até o máximo de 4 mg/kg/dia(11).

2.1.8.4 Medicamentos Biológicos

Nos últimos 10 anos, evidências científicas comprovaram a capacidade dos agentes biológicos, especialmente quando associados a metotrexato, em melhorar os sinais e sintomas da AR e inibir a progressão do dano articular, elevando a qualidade de vida do indivíduo e preservando seu status funcional. Porém seus elevados custos, vias de administração e perfil de efeitos adversos limitam sua utilização por meio de escalonamento terapêutico (10).

Os medicamentos biológicos podem ser classificados segundo seu mecanismo de ação: medicamentos anti-TNF α , depletors do linfócito B, antagonistas da IL-1 e IL-6 e moduladores da coestimulação(4, 81).

2.1.8.4.1 *Anti-Fator de Necrose Tumoral α*

A indicação de anti-TNF α , na AR, deve ser realizada somente em casos de refratariedade aos AINE, corticosteroides e MMCD e, preferencialmente, associado ao metotrexato (4, 11, 20).

Umametanálise que realizou comparação indireta entre os medicamentos biológicos para AR demonstrou que a classe de medicamentos dos anti-TNF α apresentou a mesma eficácia do que os demais, em seis meses de tratamento, e maior eficácia que o antagonista de IL-6 e do depletor de linfócito B (86). Não existem dados que permitam afirmar a superioridade de qualquer um dos agentes anti-TNF α no tratamento da AR(4). No entanto, por diferirem em termos de estrutura molecular, farmacodinâmica e farmacocinética, torna-se possível a substituição de um pelo outro(10).

O infliximabe, etanercepte e adalimumabe foram os primeiros medicamentos dessa classe lançados no mercado mundial, seguido pelo certolizumabepegol e golimumabe(20, 71, 88, 89).

O infliximabe é um anticorpo monoclonal quimérico que se une com o TNF α solúvel na membrana, inibindo uma ampla gama de atividades biológicas (90-92). Sua posologia é de 3mg/kg, via intravenosa, seguida da mesma dose nas segunda e sexta semanas e, a seguir, a cada oito semanas. Deveser, preferencialmente, utilizado com metotrexato (dose maior ou igual a 7,5 mg/semana), podendo, também, ser associado com leflunomida ou azatioprina, quando houver contra-indicação ao uso de metotrexato (4).

O etanercepte é uma proteína humana que consiste da fusão de dois dímeros formados por um domínio de um receptor do TNF α humano ligado a um fragmento da porção Fc de uma IgG. Inibe a atividade do TNF α por antagonismo com seus receptores celulares (90-92). A posologia do etanercepte na AR é de 25 mg, administrados por via subcutânea, duas vezes por semana ou 50 mg administrados, unicamente, uma vez por semana (4, 11, 92). Uso associado ao metotrexato se mostrou bem tolerado e resultou em benefício adicional quando comparado ao uso de metotrexato isolado (4).

O adalimumabe é um anticorpo monoclonal recombinante, produzido a partir de sequências de peptídeos humanos, que se liga a receptores de superfície celular do TNF α , neutralizando as funções biológicas dessa citocina(89-91). A posologia do adalimumabe para AR é de 40 mg, administrados por via subcutânea, uma vez a cada duas semanas, em combinação com metotrexato(4, 11).

O certolizumabepegol é um anticorpo monoclonal humanizado peguilado, que se liga ao TNF α solúvel e presente na superfície celular (88, 93). Uma revisão sistemática, que incluiu 2.394 indivíduos com AR, demonstrou alto nível de evidência da eficácia de certolizumabepegol em comparação ao placebo ou metotrexato, porém com maior incidência de infecções respiratórias graves, hipertensão e nasofaringite(94). Administrado por via subcutânea, a dose inicial de certolizumabepegol para AR é de 400mg no início do tratamento, seguido de 400mg após duas e quatro semanas. A dose de manutenção ocorre posteriormente com 200mg a cada duas semanas (88, 93).

O golimumabe é um anticorpo monoclonal humano IgG1 recombinante, o qual se une ao TNF α , inibindo sua ação (89). Sua eficácia foi demonstrada em três estudos multicêntricos, randomizados, duplo cegos, controlados com placebo em mais de 1.500 pacientes com AR ativa moderada a grave e com mais de 18 anos de idade. É administrado, de forma subcutânea, na dose de 50mg/mês ou de 100mg/mês em indivíduos com mais de 100 kg que não responderam à dose inicial (89, 95).

A classe de medicamentos anti-TNF α é contraindicada em gestantes e lactantes, na insuficiência cardíaca congestiva classe III e IV, em vigência de infecção ativa ou em pacientes com alto risco para o desenvolvimento de infecções (úlceras crônicas de membros inferiores, artrite séptica nos últimos 12 meses), infecções pulmonares recorrentes, esclerose múltipla e em pacientes com neoplasia ativa(4, 71). A metanálise de ensaios clínicos randomizados demonstrou aumento do risco de infecções graves e neoplasia maligna em indivíduos que utilizaram anti-TNF α , quando comparados com placebo (96). O risco relativo de desenvolvimento de tuberculose em indivíduos com AR e em uso de anti-TNF α é 19 vezes superior quando comparado com os indivíduos com AR que não utilizam essa terapia (97).

Em virtude da alta prevalência de tuberculose no Brasil e dos relatos de reativação de tuberculose, os anti-TNF α devem ser empregados com extrema cautela em pacientes com suscetibilidade ou história prévia de tuberculose, recomendando-se, pelo menos, radiografia de tórax e teste tuberculínico antes do início da terapêutica. Indivíduos com suspeita de tuberculose devem receber quimioprofilaxia para tuberculose antes de utilizar anti-TNF α (4, 66, 98).

2.1.7.4.2 Antagonista do Receptor de Interleucina-1 (IL -1)

Anakinra é o único medicamento da classe dos antagonistas do receptor de IL-1 (99). Está indicado no tratamento dos sinais e sintomas da AR em combinação com metotrexato, em adultos com uma resposta inadequada ao metotrexato. A dose recomendada de anakinra para AR é de 100 mg administrados, uma vez por dia, por via subcutânea (99).

Uma revisão sistemática encontrou eficácia modesta e relativa segurança do anakinra AR(100). Porém, o Instituto Nacional de Saúde e Excelência Clínica do Reino Unido (NICE, do inglês, *National Institute for Health and Clinical Excellence*) não recomenda a utilização do anakinra em indivíduos com AR, devido ao baixo benefício clínico e baixo custo-efetividade de seu uso (20). Cabe ressaltar que esse medicamento não possui registro no Brasil (101).

Entre os principais efeitos adversos, estão o aumento da incidência de infecções graves, neutropenia, reações alérgicas, incluindo reações anafiláticas, angioedema, e imunossupressão(99).

2.1.7.4.3 Antagonista do Receptor de Interleucina-6 (IL-6)

O único medicamento da classe dos antagonistas do receptor da IL-6 atualmente disponível é o tocilizumabe. Ele é um anticorpo monoclonal humanizado que inibe a atividade da citocina IL-6, uma das principais citocinas pró-inflamatórias envolvidas nas manifestações articulares e sistêmicas da doença. Utilizado somente em indivíduos com AR moderada a grave, intolerantes ou refratários a um ou mais MMCD ou ao anti-TNF α , apresenta boa eficácia na redução da atividade da doença e melhora funcional das articulações (53, 90, 102).

O tocilizumabe é administrado em perfusão intravenosa com a duração de uma hora. Na AR, a dose recomendada é de 8 mg/kg de quatro em quatro semanas (102).

Entre os principais efeitos colaterais da utilização de tocilizumabe, tem-se o aumento significativo dos níveis de colesterol total e frações e triglicérides e da incidência de infecções graves, reativação de tuberculose, neutropenia e plaquetopenia (102, 103). Não foi relatado aumento de eventos cardiovasculares com o uso de tocilizumabe, tanto em estudos de curto período quanto em um estudo que acompanhou os indivíduos por 5 anos (105-107).

2.1.7.4.4 Depletors de linfócito B

O rituximabe é um anticorpo monoclonal quimérico que se liga ao marcador de superfície celular CD20, encontrado em linfócitos B, reduzindo a contagem dessas células. É o único representante da classe dos depletors de linfócito B para AR (90). Está indicado em pacientes com AR em atividade moderada a severa, que tiveram falha terapêutica ao agente anti-TNF α , sendo utilizado preferencialmente em associação com o metotrexato (4, 20).

A posologia de rituximabe para AR é de 1.000 mg em duas infusões endovenosas num intervalo de 15 dias. O *Guideline* de recomendação de uso do

rituximabe, elaborado pelo GLADAR também considera a utilização da dose de 500 mg em duas infusões endovenosas num intervalo de 15 dias, nos casos de que o indivíduo foi refratário aos MMCD e não pode utilizar anti-TNF α . Os indivíduos com boa resposta ao tratamento podem ser submetidos a novo curso de rituximabe, caso reativem a doença (4, 108).

Os eventos adversos mais frequentes oriundos da utilização de rituximabe são as reações infusionais que atingem 35% dos pacientes na primeira infusão e cerca de 10% dos pacientes na segunda infusão. Entre os eventos adversos graves, foram observadas infecções graves em aproximadamente 2% dos pacientes que utilizaram rituximabe(4).

2.1.7.4.5 Modulador da coestimulação

O único representante da classe dos moduladores da coestimulação é o abatacepte, utilizado naAR ativa nos casos de falha terapêutica a MMCD ou aos anti-TNF α (4, 109).

O abatacepte é uma proteína de fusão que consiste de um antígeno presente em linfócitos T ligado a uma porção Fc da IgG1 humana modificada, bloqueando a ativação de certas populações de linfócitos T(90).

O abatacepte deve ser administrado na forma de infusão endovenosa, durante 30 minutos, na dose de 500 mg nos pacientes com menos de 60 kg, 750 mg nos pacientes entre 60 e 100 kg e 1.000 mg nos com mais de 100 kg. A dose seguinte deve ser administrada após duas e quatro semanas após a dose inicial e, depois, a cada quatro semanas. Pode ser utilizado associado aos MMCD ou como monoterapia. Não deve ser administrado concomitantemente ao anti-TNF α , pois essa associação apresenta mais infecções, incluindo infecções graves(4, 90, 109).

Entre os efeitos colaterais mais graves, destacam-se infecções, sepse e pneumonia (109).

2.1.9 Impacto Econômico

A carga da doença refere-se ao seu impacto na sociedade, ao indivíduo com o diagnóstico da doença e aos sistemas de saúde, podendo ser subdividida pelas consequências da doença ao paciente, como morbidade, mortalidade e qualidade de vida, ou pelo impacto econômico que, dependendo do ponto de vista adotado, pode ser mensurado tanto em termos de custos diretos da doença quanto pelos custos indiretos à sociedade (6).

Da mesma forma que ocorre com outras doenças reumáticas, a AR possui significativo impacto sobre os recursos destinados à saúde(6).Do ponto de vista da sociedade, esse impacto totaliza, aproximadamente, £3,8 a 4,75 bilhões por ano, apenas no Reino Unido (20). Estima-se que, em 2006, a Europa Ocidental gastou € 42 bilhões e a Europa Oriental em torno de € 3,4 bilhões. Nessas regiões, o custo anual por paciente varia de € 4.170 a € 40.000 ao considerar o estágio mais avançado da doença. Aproximadamente, 35% são custos médicos, 32% custos indiretos, 19% custos informais e 14% em relação a custos não médicos(5, 110, 111).

Com a progressão da doença, os pacientes com AR desenvolvem incapacidade para realização de suas atividades tanto da vida cotidiana como profissional, com impacto econômico significativo para o paciente e para a sociedade (4).Cerca de 30% dos indivíduos com AR possuem incapacidade para exercer suas atividades profissionais após um ano, com acréscimo de 50% em até dez anos e 80% em 20 anos, sendo, deste modo, forçados a deixar suas atividades profissionais e exigindo pensões por invalidez e cuidados especiais(67, 111). Assim, o impacto econômico indireto, que inclui os custos pela perda de sua produtividade para a sociedade até a perda da qualidade de vida do indivíduo, varia de US\$ 1.082 a US\$ 33.000 por indivíduo com AR por ano, de acordo com a metodologia adotada em cada estudo, sendo a incapacidade para o trabalho a maior responsável pelos custos (6).

Custos diretos são aqueles relacionados diretamente à assistência e à prevenção, sendo divididos em custos diretos médicos (ocorrem na área da saúde) e não médicos (ocorrem em outros setores) (5).O custo direto da ARtende

a aumentar com a progressão da doença, da mesma forma que demais doenças crônicas. Um estudo realizado na Alemanha estimou que pacientes com baixa atividade de AR apresentam um custo direto incremental de € 600/ano, enquanto que em pacientes com alta atividade da doença esse custo é de € 1.200/ano. Estudos demonstram que os custos da AR possuem uma curva em “J”, com custos diretos no primeiro ano, após o diagnóstico, superiores aos 3 a 5 anos subsequentes (5).

Combinando os resultados de 26 estudos sobre o custo da doença, a maioria do leste europeu, Boonen e Severens (2011) demonstraram um custo direto médico na ordem € 4.170/paciente/ano, sendo € 2.981 correspondente a custos ambulatoriais, sobretudo medicamentos (110).

Uma revisão sistemática da literatura sobre o impacto da AR, publicado em 2000, estimou, em média, um custo direto médico de US\$ 5.720/paciente/ano, no qual os custos com medicamentos corresponderam de 8 a 24% do valor. Nenhum estudo utilizado nessa revisão abordou o tratamento com medicamentos biológicos (7). Enquanto um estudo realizado na Alemanha, em indivíduos com AR acima de 65 anos encontrou um custo direto de € 4.700/paciente, estudo realizado na França, de base populacional, demonstrou um custo direto de, aproximadamente, € 12.000. Segundo Lundkvist et al. (2008), essa diferença ocorreu em virtude de haver mais pacientes que utilizaram tratamento com anti-TNF α no estudo realizado na França do que da Alemanha (5).

Em relação ao tratamento farmacológico, a revisão sistemática da literatura evidenciou que a melhor estratégia de custo-efetividade refere-se a iniciar o tratamento com um MMCD no início do desenvolvimento da AR. No caso de refratariedade, o escalonamento mais custo-efetivo é substituir por outro MMCD e, após, adicionar um medicamento biológico (112). A revisão sistemática sobre estudos de custo-efetividade de MMCD e anti-TNF α também encontrou melhor relação custo-incremental quando os anti-TNF α não são considerados como primeira linha tratamento. Nesse mesmo estudo, evidenciou-se que, em indivíduos que falharam com tratamento com metotrexato, a associação de anti-TNF α com metotrexato foi mais custo-efetiva na perspectiva da sociedade quando comparado ao uso isolado de metotrexato (112).

Após falha terapêutica com o uso de um medicamento anti-TNF α , uma avaliação econômica europeia, por meio de comparações indiretas, encontrou um custo-efetividade incremental por Ano de Vida Ajustado pela Qualidade (QALY, do inglês, *Quality-Adjusted Life Year*) de £34.300 para adalimumabe; £38.800 para etanercepte; £36.200 para infliximabe; £21.200 para rituximabe; e de £38.600 para abatacepte, quando comparados ao custo do tratamento com MMCD. O rituximabe dominou os anti-TNF α e em comparação com abatacepte, este último apresentou custo-efetividade incremental de mais de £ 100.000/QALY (90).

Em países como o Brasil, marcado por ênfase progressiva nas doenças crônico-degenerativas, como causas de agravos à população, começa a haver uma maior preocupação com doenças crônicas, como a AR, e os custos associados para o sistema (10). Dados nacionais de impacto econômico da AR no sistema de saúde são incipientes, tampouco os que avaliam o impacto no SUS.

O estudo de Chermontet al. (2004) (9) avaliou 100 pacientes, por um ano, atendidos em um hospital terciário de São Paulo, do ponto de vista dos custos diretos médicos e não médicos, na perspectiva do SUS, e dos custos indiretos, do ponto de vista da sociedade. Cerca de 90% dos indivíduos eram do gênero feminino, com uma média de idade de 51 anos. A maioria dos indivíduos utilizou metotrexato (88%), seguido de prednisona (67%) e cloroquina (47%). Nenhum usuário utilizou medicamentos biológicos. Esse estudo encontrou um custo direto, na ordem de R\$ 1.185,41/paciente/ano, sendo 92% relacionado a custos diretos médicos e 67% devido a medicamentos. Do ponto de vista da sociedade, encontrou um gasto 1,88 vez maior para tratamento da AR do que é gasto em saúde/per capita/ano no país, em 2002.

Em 2005, realizou-se outro estudo transversal com 192 pacientes com AR, por meio do método de capital humano sob a ótica da sociedade, visando revelar os custos referentes à perda da produtividade. Os pacientes possuíam uma média de idade de 47 anos e 86% eram mulheres. Todos os indivíduos foram entrevistados e avaliados por um reumatologista, por meio de um questionário estruturado que continha variáveis clínicas, demográficas e socioeconômicas. Esse estudo encontrou um custo indireto para a sociedade de R\$ 5.889,13 por paciente/ano. O gênero masculino, maior nível socioeconômico e baixa classe funcional foram os fatores associados a maiores custos indiretos (8).

Um estudo observacional prospectivo avaliou 103 pacientes atendidos no CEAF, no Sul do Brasil, em relação aos custos diretos médicos e indiretos, sob o ponto de vista da sociedade. Os pacientes foram acompanhados, mensalmente, durante um período de 13 meses. Aproximadamente 90% dos indivíduos eram mulheres e 70% possuíam mais de 50 anos de idade. O custo direto médico por paciente foi de R\$ 21.362,73, sendo que 91,4% desse valor referente à aquisição de medicamentos, 2,3% às hospitalizações, 2,1% aos exames complementares e 2,0% às consultas médicas. O SUS foi responsável por 70% desse financiamento. Medicamentos biológicos e a leflunomida corresponderam a 86,9% dos custos diretos médicos. O custo total estimado sob a perspectiva da sociedade foi de R\$ 24.680,53 por paciente, no qual, os custos indiretos representaram apenas 13,5% (10).

A importância de seguir o correto escalonamento terapêutico, tanto do ponto de vista de racionalidade medicamentosa quanto de gastos para o sistema também foi demonstrada em estudos econômicos nacionais.

A estratégia mais custo-efetiva foi a monoterapia com metotrexato (R\$ 113.900,00 por paciente em 48 meses), seguido pelo escalonamento metotrexato/hidroxicloroquina+sulfassalazina/leflunomida/infliximabe (R\$ 1.554.483,43) e metotrexato/hidroxicloroquina+sulfassalazina/infliximabe (R\$ 1.701.286,76). A relação menos custo-efetiva foi a que utilizou como tratamento inicial o infliximabe com metotrexato (R\$ 9.292.879,31)(113).

Um estudo de custo-utilidade comparou o tratamento com anti-TNF α ao metotrexato, na perspectiva do SUS, considerando apenas os gastos diretos com medicamentos por 10 anos. Segundo o estudo, a intervenção com menor custo, com exceção da terapia com o metotrexato, foi com o infliximabe (R\$ 53.265,00/ano) e a de maior custo foi com o etanercepte (R\$ 79.185,00/ano). No entanto a melhor relação de custo-utilidade foi para o etanercepte, seguido pelo adalimumabe e infliximabe (R\$ 437.486,00, R\$ 511.633,00 e R\$ 657.593,00/QALY), respectivamente. Ao realizar análise de sensibilidade, os autores verificaram resultados semelhantes para o adalimumabe e etanercepte, os quais apresentaram melhor relação custo-utilidade do que o infliximabe (114).

Apesar desses estudos, há poucos dados na literatura científica que estimem o impacto econômico da AR em nível nacional para o sistema de

saúdenacional, sobre o SUS. Carias et al. (2011) (13) demonstraram que, em 2007, os gastos do Ministério da Saúde com medicamentos para AR, no âmbito do CEAF, totalizaram R\$ 147.232.846,74, o que representou 10,4% do valor total com medicamentos repassado aos estados naquele ano (14). Dados do Ministério da Saúde revelam que em 2008 o SUS gastou, aproximadamente, 175 milhões de reais para financiamento de apenas dois medicamentos utilizados para a forma mais grave da doença, adalimumabe e etanercepte, padronizados no âmbito do CEAF.

2.2 COMPONENTE ESPECIALIZADO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

2.2.1 Conceito

A assistência farmacêutica é uma das áreas estratégicas de um sistema de saúde e possui como principal propósito o suporte às intervenções na promoção da saúde e prevenção de doenças, visando contribuir na melhoria da qualidade de vida da população. Possui o medicamento como parte essencial dessa estratégia e visto como necessário para garantir o direito social do usuário de um serviço de saúde para que seu tratamento seja completo (15, 115).

Segundo a legislação brasileira, a assistência farmacêutica pode ser definida como:

Conjunto de ações voltadas à promoção, proteção e recuperação da saúde, tanto individual como coletiva, tendo o medicamento como insumo essencial e visando o acesso e ao seu uso racional. Este conjunto envolve a pesquisa, o desenvolvimento e a produção de medicamentos e insumos, bem como a sua seleção, programação, aquisição, distribuição, dispensação, garantia da qualidade dos produtos e serviços, acompanhamento e avaliação de sua utilização, na perspectiva da obtenção de resultados concretos e da melhoria da qualidade de vida da população (116).

O financiamento da Assistência Farmacêutica no âmbito do SUS é de responsabilidade das três esferas de gestão, pactuado na Comissão Intergestores Tripartite. A Portaria nº 204 de 29 de janeiro de 2007, do Ministério da Saúde,

estabelece que os recursos federais sejam repassados na forma de blocos de financiamento. Assim, a organização das ações de saúde é norteada segundo essa divisão de blocos. O bloco de financiamento da assistência farmacêutica é constituído pelos Componentes Básico, Estratégico e Especializado da Assistência Farmacêutica(12, 117).

O CEAF é caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em PCDT publicados pelo Ministério da Saúde. Possui um elenco de 147 fármacos em 314 apresentações farmacêuticas para tratamento de, aproximadamente, 85 situações clínicas, distribuídas em 289 códigos da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde - 10^o Revisão(CID-10)(12, 13).

2.2.2 Histórico

O CEAF teve sua origem em 1982, por meio de portaria interministerial, o qual o Ministério da Saúde passou a autorizar, em caráter excepcional, a aquisição de medicamentos que não constassem na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), dependendo da gravidade ou natureza da doença, por meio de justificativa médica. Nessa época, portanto, não havia um elenco de medicamentos específico. Todos os medicamentos não pertencentes à RENAME da época poderiam ser considerados “excepcionais” e serem disponibilizados pelo gestor ou prestador do serviço(13, 118).

Apesar de toda evolução do próprio sistema de saúde brasileiro, culminando com a definição e regulamentação do SUS pela Constituição de 1988 e a Lei 8080/1990, respectivamente, o conceito de medicamentos excepcionais não foi aprimorado ao longo do tempo, pelo menos em nível de definição legal(13).

Por meio da Portaria SAS/MS nº 142 em 1993, foram incluídos, na tabela de procedimentos do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS), os medicamentos ciclosporina e eritropoetina humana destinados aos usuários

transplantados e renais crônicos, formalizando, assim, o primeiro elenco de medicamentos excepcionais. Com o início da descentralização das atividades de assistência farmacêutica no SUS, os estados brasileiros assumiram a responsabilidade pela execução das ações de dispensação desses medicamentos(13, 119).

Um importante marco regulatório para os medicamentos excepcionais foi a publicação da Portaria SAS/MS nº 1.318/2002 que ampliou o elenco de medicamentos e estabeleceu que a dispensação de tais medicamentos deveriam ser norteados pelos critérios de diagnóstico, indicação, tratamento, entre outros parâmetros definidos pelos PCDT publicados pelo Ministério da Saúde(120, 121).

Ao analisar a literatura e a legislação, observa-se que o Manual Técnico dos PCDT traz, pela primeira vez, o conceito de Programa de Medicamentos Excepcionais. Por tal definição, entendia-se que os medicamentos do Programa de Medicamentos Excepcionais são aqueles de elevado valor unitário, ou que, pela cronicidade do tratamento, se tornam excessivamente caros para serem suportados pela população. Além do termo “medicamentos excepcionais” surgiu, nessamesma época, o conceito de “medicamentos de alto custo” até recentemente utilizado e interpretado de diversas maneiras pela sociedade(13, 121).

Salienta-se que, até aquele momento, o Ministério da Saúde não havia publicado nenhuma legislação para constituir um programa específico para financiamento dos medicamentos chamados de excepcionais. Tampouco definiu, por meio de marco regulatório, o conceito de medicamentos de alto custo, apesar de que tais definições, ainda informais, foram importantes para a constituição do Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional (CMDE), regulamentado em 2006, e, posteriormente, do CEAF (13).

A Portaria GM/MS nº 2.577 de 27 de outubro de 2006, regulamentou o CMDE, em substituição ao Programa de Medicamentos Excepcionais, como parte da Política Nacional de Assistência Farmacêutica do SUS. Essa Portaria, além de aumentar o elenco de medicamentos padronizados para 103 em 220 formas farmacêuticas diferentes, redefiniu seu conceitual teórico. Assim, o CMDE foi caracterizado como um elenco de medicamentos de alto custo ou que, pela cronicidade do tratamento, se tornam excessivamente dispendiosos para serem

suportados pela população, para tratamento de doenças raras ou de baixa prevalência, ou para tratamento de alguma doença prevalente, para a qual há tratamento previsto referente ao agravo no nível da atenção básica, ao qual o paciente apresentou necessariamente intolerância, refratariedade ou evolução para quadro clínico de maior gravidade ou que o diagnóstico ou estabelecimento de conduta terapêutica para o agravo estejam inseridos na atenção especializada(122).

A Portaria GM/MS nº 1869/2008, regulamentou a ampliação para 107 fármacos em 231 diferentes formas farmacêuticas para tratamento de 284 CID-10 e atualizou os valores cofinanciados dos medicamentos (123). Em janeiro de 2009, houve a publicação da Portaria GM/MS nº 106, que reajustou, novamente, o valor de ressarcimento de alguns medicamentos (124). Interessante ressaltar que, no caso dos medicamentos padronizados para tratamento de AR, especificamente, dos anti-TNF α , hidroxicloroquina, leflunomida e sulfassalazina, houve expressiva queda dos valores cofinanciados, conforme visualizado da Tabela 2.

Tabela 2 - Valor unitário financiado pelo Ministério da Saúde de medicamentos indicados para tratamento da artrite reumatoide, no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, no período de 2008 e 2009, e que tiveram redução de valor

MEDICAMENTO	JAN – OUT 2008	OUT – DEZ 2008	JAN – DEZ 2009	DIMINUIÇÃO DO VALOR UNITARIO 2008-2009
ADALIMUMABE	R\$ 3.260,00	R\$ 2.523,41	R\$ 2.838,83	-12,9%
ETANERCEPTE	R\$ 3.260,00	R\$ 2.523,41	R\$ 2.838,83	-12,9%
HIDROXICLOROQUINA	R\$ 0,95	R\$ 0,95	R\$ 0,75	-21,1%
INFLIXIMABE	3.260,00	2.523,41	2.838,83	-12,9%
LEFLUNOMIDA	R\$ 5,41	R\$ 3,89	R\$ 4,37	-19,2%
SULFASSALAZINA	R\$ 0,45	R\$ 0,33	R\$ 0,37	-17,1%

Fonte: Ministério da Saúde (2008; 2009) (123, 124)

Considerando a necessidade contínua de revisão desse Componente, em dezembro de 2008, institui-se um Grupo Técnico visando seu aprimoramento (125). Assim, em 26 de novembro de 2009, publicou-se a Portaria GM/MS nº 2.981, a qual substitui o conceito de CMDE para o CEAF, cujas formas de execução, de financiamento e de seu referencial teórico-prático foram profundamente aprimoradas e estão vigentes até hoje (13).

2.2.3 Financiamento

A primeira definição formal de financiamento dos medicamentos do CEAF ocorreu em 1993. Foi definido um valor específico para cada unidade farmacêutica de todos os medicamentos contemplados nesse Componente, que o Ministério da Saúde repassaria aos estados, periodicamente. A aquisição dos medicamentos era de inteira responsabilidade dos gestores estaduais, até 2003, quando o Ministério da Saúde iniciou a compra de imiglucerase para doença de Gaucher. Essa aquisição centralizada pelo Ministério da Saúde aumentou em 2006, e significativamente, em 2010, totalizando 46 itens (12, 13, 119, 122).

É importante salientar que o CEAF é cofinanciado pelo Ministério da Saúde e Secretarias Estaduais de Saúde. Até 2009, todos os medicamentos, à exceção dos centralizados pelo Ministério da Saúde, eram cofinanciados entre as duas esferas de gestão. Com a publicação da Portaria GM/MS nº 2981/2009, atualmente, cada grupo de medicamentos que constitui o CEAF apresenta financiamento distinto, que deve ser integralmente arcado pela esfera de gestão responsável (12).

O CEAF apresenta mecanismos específicos de financiamento pelo Ministério da Saúde. De 1999 até os dias de hoje, o recurso financeiro é originário do Fundo de Ações Estratégicas e Compensação e repassado mensalmente aos estados, com base na média do custo apresentado por cada um deles, por meio das Autorizações de Procedimentos de Alta Complexidade (APAC) encaminhadas *on-line*(126). Ao contrário da maior parte das Políticas Nacionais de Saúde, o CEAF não apresenta teto financeiro que limite o financiamento pelo Ministério da Saúde. Esse repasse é realizado de acordo as informações repassadas pelos estados à União, pelo SIA/SUS. A demanda do cidadão é que determina o valor gasto com os medicamentos desse Componente (14).

A APAC integra o SIA/SUS e é de caráter relevante na operacionalização dos procedimentos ambulatoriais que prescinde de autorização. Ao originar a APAC, são inseridas informações como código do estabelecimento de saúde solicitante, informações do paciente (número do cartão nacional de saúde, nome da mãe, endereço completo, município, data de nascimento, gênero) e dados do

procedimento autorizado (quantidade de medicamento e doença que originou a solicitação, por meio da CID-10) (127).

Em 2008, houve a unificação do SIA/SUS com o Sistema de Informação Hospitalar (SIH) visando à integração e consolidação de uma base de dados única de informações no SUS, denominando-se Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS (SIGTAP). Essa tabela de procedimentos relaciona todos os procedimentos realizados em regime ambulatorial, assistência domiciliar, hospitalar, hospital-dia e internação domiciliar, remunerados pelo SUS(127).No contexto do CEAF, está designado na SIGTAP pelo grupo 06- Medicamentos, subgrupo 04- Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, em que se encontram 240 procedimentos distribuídos em 62 formas de organização (12).

Cada procedimento é composto por uma série de atributos que designam as condições que devem ser preenchidas para que a APAC possa ser autorizada, como, por exemplo, a quantidade máxima de medicamento a ser fornecida e para qual código da CID-10. Os atributos são características inerentes a cada procedimento constante dessa tabela e estão relacionados com as qualificações dadas ao próprio procedimento, estabelecimento de saúde, usuário e a política de financiamento (127).

Em 2004, o Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS) informou que os estados financiavam 50% do CEAF. Porém, estudo conduzido pelo Ministério da Saúde, a partir das informações dos gastos praticados e informados pelos estados, para o ano de 2008, revelou que a participação no financiamento desse Componente foi de aproximadamente 91% para a União e9% para os estados(13). De qualquer forma, o impacto financeiro desse Componente para o sistema de saúde é consideravelmente alto, conforme visualizado na Figura 2, o qual considerou apenas a contrapartida da União.

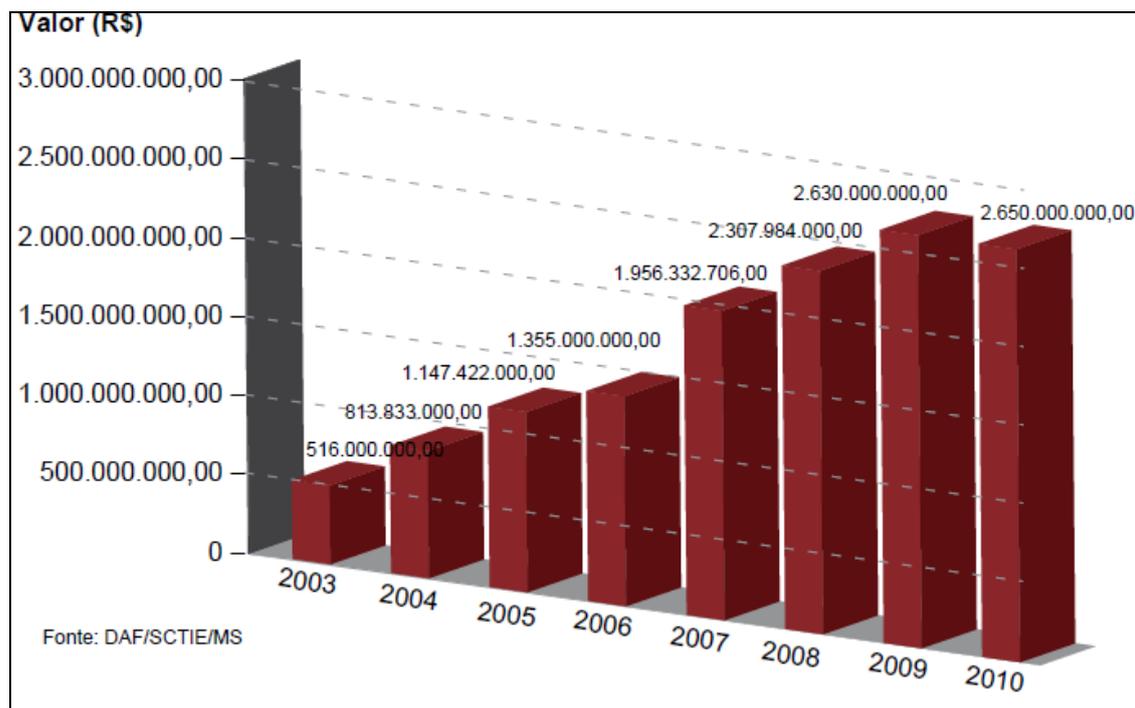


Figura 2 - Valor gasto pelo Ministério da Saúde com medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, de 2003 a 2010. Fonte: Ministério da Saúde (2010)(13)

Apesar de todos os mecanismos de regulação do CEAF e seu alto impacto no SUS, não há dados precisos que informem o número de indivíduos tratados. A forma de processamento dos dados enviados pelas Secretarias Estaduais de Saúde ao Ministério da Saúde não está estruturada de maneira a produzir informações centradas no indivíduo, mas sim em vários procedimentos isolados (17).

Uma coorte histórica de pacientes atendidos no CEAF, de 2000 a 2004, por Brandão et al (2011) (18), por meio de *linkage* determinístico-probabilístico das APAC processadas, demonstrou um gasto mensal *per capita* maior para o gênero masculino (R\$ 458,47 contra R\$312,39 do gênero feminino) e com indivíduos com idade até 47 anos (R\$ 462,16). A região Sudeste apresentou os maiores gastos médios *per capita* com medicamentos (R\$ 401,46), seguida das regiões Sul (R\$ 359,43), Norte (R\$ 355,22), Centro-Oeste (R\$ 337,09) e Nordeste (R\$ 328,11).

2.2.4 Execução

A execução do CEAF, ou seja, a rede de serviços e a responsabilidade de que a população tenha acesso a esses medicamentos, é de responsabilidade dos gestores estaduais de saúde. Porém, os trâmites necessários para que se tenha tal acesso são acordados de forma tripartite e publicado por meio de Portaria Ministerial(12, 122).

A solicitação de medicamentos ocorre pelo indivíduo, ou seu responsável, o qual encaminha uma cópia de documentos pessoais e laudos médicos que comprovem o diagnóstico e que não haja nenhuma contraindicação de uso do medicamento solicitado. Esses documentos são avaliados, tecnicamente, por profissionais da área da saúde quanto ao preenchimento dos critérios preconizados nos PCDT. Após o deferimento, há a autorização dessa solicitação, iniciando-se o processamento da APAC, e o indivíduo começa a receber seu medicamento. Trimestralmente, o indivíduo encaminha demais documentos e exames à Secretaria Estadual de Saúde ou às suas regionais, para que seja monitorado e continue recebendo o medicamento (12, 13, 120, 122).

O mesmo banco de dados utilizado por Brandão et al. (2011) (18) foi usado por Acurcio et al. (2009) (17) no intuito de caracterizar os indivíduos tratados no CEAF. Esse estudo revelou que as mulheres representaram 63,5% da população e com idade entre 30 e 69 anos (61,9%). Entre os homens, observou-se maior proporção na faixa etária de 30 a 59 anos, enquanto entre as mulheres as maiores proporções ocorreram no grupo de 40 a 69 anos. Diferenças estatisticamente significativas entre os gêneros foram observadas nas faixas etárias de 5 a 9 anos e de 50 anos ou mais, com maiores proporções de mulheres, e nas faixas etárias de 0 a 4 e 10 a 49 anos, em que predominaram os homens. A distribuição segundo região de residência mostrou que 41,9% dos indivíduos residiam na região Sudeste, 29,7% na Nordeste, 11,0% na Sul, 10% na Norte e 7,4% na região Centro-Oeste.

2.2.5 Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

Os PCDT têm o objetivo de estabelecer claramente os critérios de diagnóstico de cada doença, o tratamento preconizado com os medicamentos disponíveis nas respectivas doses corretas, os mecanismos de controle, o acompanhamento e a verificação de resultados, e a racionalização da prescrição e do fornecimento dos medicamentos, além de incorporar conceitos e definições atuais de Atenção Farmacêutica(128). Os PCDT são construídos a partir das melhores evidências científicas disponíveis e abordam, de forma clara, aspectos relativos ao diagnóstico, tratamento e monitoramento, com o objetivo de buscar os melhores resultados clínicos, a racionalidade no uso das tecnologias e economicidade para o sistema de saúde brasileiro(129).

No sentido de tornar transparente o processo de revisão e elaboração dos PCDT, o Ministério da Saúde aprimorou os métodos empregados nesse processo, em 2009. Atualmente, os PCDT são elaborados por especialistas na área e em medicina baseada em evidências, a partir de uma normatização ministerial que define a estrutura do documento(129, 130). Após a elaboração da minuta do PCDT, é criteriosamente avaliado por um grupo de trabalho do Ministério da Saúde que avalia sua conformidade e aplicabilidade no âmbito do SUS. Como parte do processo, o texto é submetido em consulta pública para uma validação externa, antes da publicação de sua versão final(130).

Importantes marcos regulatórios para os PCDT foram publicados em 2011, os quais reforçam sua utilização como norteadores das linhas de cuidado e os definem como uma das portas de entrada para a incorporação ou exclusão de novas tecnologias no âmbito do SUS (131, 132).

Em relação à AR, o primeiro PCDT publicado pelo Ministério da Saúde ocorreu em 2002, estabelecendo a linha de cuidado desde os AINE até o infliximabe, único biológico comercializado no país, na época (79). Em 2006, esse PCDT foi revisado, incluindo em sua linha de cuidado, dois anti-TNF α (etanercepte e adalimumabe), estando, atualmente, em novo processo de revisão (11, 133). Considerando que o PCDT atualmente vigente é de 2006, ele possui limitações, pois ainda define os antigos critérios de classificação de AR do ACR, e

não menciona a utilização de abatacepte, certolizumabepegol, golimumabe, rituximabe ou tocilizumabe (que não eram comercializados em 2006), mas que se tornam relevantes do ponto de vista da garantia de uma linha de cuidado da doença.

3. OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Caracterizar os gastos do Ministério da Saúde com medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica para tratamento da artrite reumatoide, estratificados por medicamentos e características demográficas da população tratada nos anos de 2008 e 2009.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever os gastos do Ministério da Saúde com medicamentos para artrite reumatoide, no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, no período de 2008 e 2009;
- Descrever, por região do país e Unidade Federativa, o valor repassado pelo Ministério da Saúde para tratamento da artrite reumatoide com medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica;
- Caracterizar os gastos do Ministério da Saúde segundo gênero, faixa etária e CID-10 dos indivíduos com artrite reumatoide que utilizaram medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

4. MÉTODOS

4. MÉTODOS

Este é um estudo descritivo-exploratório de corte transversal e quantitativo, de base populacional, para identificar os gastos do Ministério da Saúde com tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, para artrite reumatoide, nos anos de 2008 e 2009, por meio de um banco de dados secundários.

Não foi considerado o ano de 2010, neste estudo, em virtude da mudança da forma de financiamento que ocorreu com o CEAF a partir de março desse ano (12). Como o Ministério da Saúde centralizou a compra dos medicamentos anti-TNF α , não há mais repasse de recursos provenientes do processamento de APAC para os estados e Distrito Federal e, portanto, informação dos gastos com esses medicamentos estratificados por CID-10. Além disso, o financiamento da cloroquina, hidroxicloroquina, metotrexato e sulfassalazina passou a ser financiado integralmente pelas Secretarias Estaduais de Saúde, não havendo, portanto, mais repasse financeiro da União. Desse modo, tal ano foi excluído da análise visando não subestimar o gasto do Ministério da Saúde com tratamento da AR no CEAF.

Os dados foram extraídos do SIA/SUS utilizando a ferramenta TabWin(programa de domínio público que roda na plataforma Windows, por meio de arquivos no formato *Data Base Files* –DBF, que se constituem componente básico dos sistemas de informações do SUS). Por meio de uma seleção de variáveis (linha, coluna, incremento) o aplicativo processa as variáveis selecionadas no arquivo de dados DBF e converte as variáveis numéricas em alfa-numéricas para melhor visualização do significado desses códigos ao usuário(134).

A extração dos dados ocorreu a partir dos procedimentos do Grupo 06 - Medicamentos; SubGrupo 01 – Medicamentos de Dispensação Excepcional –do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS, aprovados para os seguintes códigos da CID-10, padronizadas para artrite reumatoide, em 2008 e 2009, no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica:

- M05 – Artrite reumatoide soropositiva

- M05.0 - Síndrome de Felty;
- M05.1 - Doença reumatoide do pulmão;
- M05.2 - Vasculite reumatoide;
- M05.3 - Artrite reumatoide com comprometimento de outros órgãos e sistemas;
- M05.8 - Outras artrites reumatoides soropositivas;
- M06 – Outras artrite reumatoides
 - M06.0 - Artrite reumatoidesoronegativa;
 - M06.8 - Outras artrites reumatoides especificadas(122-124, 135).

O banco de dados dos anos de 2008 e 2009 foi criado considerando as variáveis: gênero, faixa etária, Unidade Federativa (UF), valor aprovado e medicamentos. O valor aprovado representa a quantia repassada pelo Ministério da Saúde aos estados, em reais, por meio do registro de Autorizações de Procedimentos de Alta Complexidade (14).

Os softwares Excel® versão 2007 e *Statistical Package for the Social Sciences*® (SPSS) versão 17.0 foram utilizados para construção desse banco de dados e análise descritiva.

Considerou-se apenas indivíduos com 18 anos ou mais (idade limítrofe para considerar um indivíduo com artrite idiopática juvenil ou com artrite reumatoide, sendo, o ponto de corte utilizado para busca de evidências em revisões sistemáticas) (95, 100, 102, 136, 137). Excluíram-se dados inconsistentes como valores aprovados para indivíduos com idade acima de 120 anos e medicamentos não padronizados para os códigos da CID-10 supracitadas, conforme determinado pelas Portarias do Ministério da Saúde GM nº 2.577/2006, 1869/2008 e 106/2009 (122-124).

Considerando que no nível da Atenção Básica não é possível mensurar os gastos com medicamentos por meio dos Sistemas de Informação atualmente existentes, os dados referem-se apenas aos medicamentos contemplados no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. O metotrexato 2,5mg (comprimido) inseriu-se nesse Componente apenas em 2010, dessa forma, não há informações sobre seu consumo e gasto neste estudo.

No intuito de facilitar a exibição dos dados, os medicamentos foram descritos segundo sua substância ativa. Assim, a descrição a seguir corresponde às seguintes concentrações e formas farmacêuticas:

- Adalimumabe: adalimumabe 40mg (seringa preenchida);
- Ciclosporina: ciclosporina 100, 50, 25 e 10mg (cápsula) e 100 mg/ml solução oral (frasco de 50 ml);
- Cloroquina: cloroquina 150 mg (comprimido);
- Etanercepte: etanercepte 25 e 50mg (frasco-ampola);
- Hidroxicloroquina: hidroxicloroquina 400 mg (comprimido);
- Infliximabe: infliximabe 10 mg/ml 10 ml (frasco-ampola);
- Leflunomida: leflunomida 20 mg (comprimido);
- Metotrexato injetável: metotrexato 25 mg/ml injetavel (ampola de 2 ml e 20ml);
- Sulfassalazina: sulfassalazina 500 mg (comprimido).

As idades dos indivíduos foram agrupadas por faixas etárias, de modo a facilitar a interpretação da distribuição de frequências da variável em estudo, seguindo o mesmo padrão do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)(138): 18 a 19 anos; 20 a 29 anos; 30 a 39 anos; 40 a 49 anos; 50 a 59 anos; 60 a 69 anos; 70 a 79 anos e; 80 anos ou mais.

Apesar do nome do Componente ser Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional, em 2008 e 2009, este trabalho uniformizou a denominação para CEAF tendo em vista que se trata da nomenclatura vigente atualmente (12, 122).

A pesquisa foi conduzida de acordo com os padrões exigidos pela Declaração de Helsinque e recebeu aprovação do Comitê de Ética da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília (Registro nº 142/11), anexo A.

5. RESULTADOS

5. RESULTADOS

Os resultados sobre os gastos do Ministério da Saúde com medicamentos para tratamento de indivíduos com diagnóstico de AR, padronizados no CEAF, em 2008 e 2009, serão apresentados em dois grupos: nacionais e por região do país. Os resultados nacionais abordarão características que se diferenciam entre as regiões. Os dados por região do país descreverão diferenças entre as Unidades Federativas que a compõe, e também estão detalhados no Apêndice A.

A descrição e análise dos dados foram realizadas para cada variável (gênero, faixa etária, CID-10, medicamento e região do país).

5.1 RESULTADOS NACIONAIS

Os recursos financeiros empregados pelo Ministério da Saúde com medicamentos para tratamento de AR totalizaram em 2008, R\$ 231.047.931,00 enquanto que em 2009 houve um acréscimo de mais de 52%, passando para R\$ 351.872.288,00, conforme apresentado na Tabela 3.

Tabela3 –Valor gasto pelo Ministério da Saúde, em reais, para tratamento de artrite reumatoide com medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, em 2008 e 2009, estratificado por gênero, faixa etária, CID-10, medicamento e região do país

CARACTERÍSTICAS	2008		2009		Proporção média	Crescimento 2008-2009
	Valor (R\$)	Proporção	Valor (R\$)	Proporção		
GÊNERO						
FEMININO	173.850.930	75,2%	261.123.804	74,2%	74,7%	50,2%
MASCULINO	57.197.001	24,8%	90.748.484	25,8%	25,3%	58,7%
FAIXA ETÁRIA (ANOS)						
18-19	1.215.159	0,5%	1.876.161	0,5%	0,5%	54,4%
20-29	16.495.761	7,1%	24.584.487	7,0%	7,1%	49,0%
30-39	34.545.106	15,0%	50.752.037	14,4%	14,7%	46,9%
40-49	56.946.781	24,6%	84.568.682	24,0%	24,3%	48,5%
50-59	66.663.442	28,9%	101.626.587	28,9%	28,9%	52,4%
60-69	39.412.879	17,1%	62.109.232	17,7%	17,4%	57,6%
70-79	13.645.477	5,9%	22.838.319	6,5%	6,2%	67,4%
80 OU MAIS	2.123.326	0,9%	3.516.783	1,0%	1,0%	65,6%
CID-10						
M050	68.106.281	29,5%	96.656.264	27,5%	28,5%	41,9%
M051	2.998.812	1,3%	4.042.293	1,1%	1,2%	34,8%
M052	407.983	0,2%	928.179	0,3%	0,2%	127,5%
M053	9.574.389	4,1%	13.648.428	3,9%	4,0%	42,6%
M058	79.566.334	34,4%	121.935.578	34,7%	34,5%	53,3%
M060	49.252.761	21,3%	83.560.813	23,7%	22,5%	69,7%
M068	21.141.371	9,2%	31.100.733	8,8%	9,0%	47,1%
MEDICAMENTO						
ADALIMUMABE	85.465.263	37,0%	158.666.466	45,1%	41,0%	85,7%
CICLOSPORINA	417.340	0,2%	450.552	0,1%	0,2%	8,0%
CLOROQUINA	24.824	0,0%	29.122	0,0%	0,0%	17,3%
ETANERCEPTE	42.720.710	18,5%	87.355.867	24,8%	21,7%	104,5%
HIDROXICLOROQUINA	1.137.122	0,5%	1.242.664	0,4%	0,4%	9,3%
INFLIXIMABE	70.636.322	30,6%	72.043.458	20,5%	25,5%	2,0%
LEFLUNOMIDA	29.584.788	12,8%	30.904.429	8,8%	10,8%	4,5%
METOTREXATO INJETÁVEL	192.849	0,1%	339.816	0,1%	0,1%	76,2%
SULFASSALAZINA	868.713	0,4%	839.914	0,2%	0,3%	-3,3%
REGIÃO						
CENTRO-OESTE	18.267.647	7,9%	30.017.328	8,5%	8,2%	64,3%
NORDESTE	29.041.930	12,6%	42.143.216	12,0%	12,3%	45,2%
NORTE	3.638.536	1,6%	6.710.698	1,9%	1,7%	84,4%
SUDESTE	155.710.880	67,4%	233.010.960	66,2%	66,8%	49,6%
SUL	24.388.938	10,6%	39.990.086	11,4%	11,0%	64,6%
TOTAL	231.047.931	100,0%	351.872.288	100,0%	100,0%	52,3%

5.1.1 Quanto ao gênero

A maior parte do recurso foi empregada para o tratamento da AR em mulheres, o que significou 75,2% e 74,2% do orçamento repassado pelo Ministério da Saúde aos estados, em 2008 e 2009, respectivamente.

Houve mais gasto do Ministério da Saúde para tratamento da AR em mulheres, independentemente da faixa etária, CID-10, região do país ou medicamento utilizado, ao analisar conjuntamente os gastos de 2008 e 2009, conforme Figura 3. A exceção ocorreu para a faixa etária de 18 a 19 anos, em 2008, em que 51,6% dos recursos empregados foram para o gênero masculino.

Entretanto o maior crescimento de um ano para outro foi relativo ao tratamento de pacientes do gênero masculino, 58,7% contra 50,2% do gênero feminino. Esses dados estão apresentados na Tabela 3.

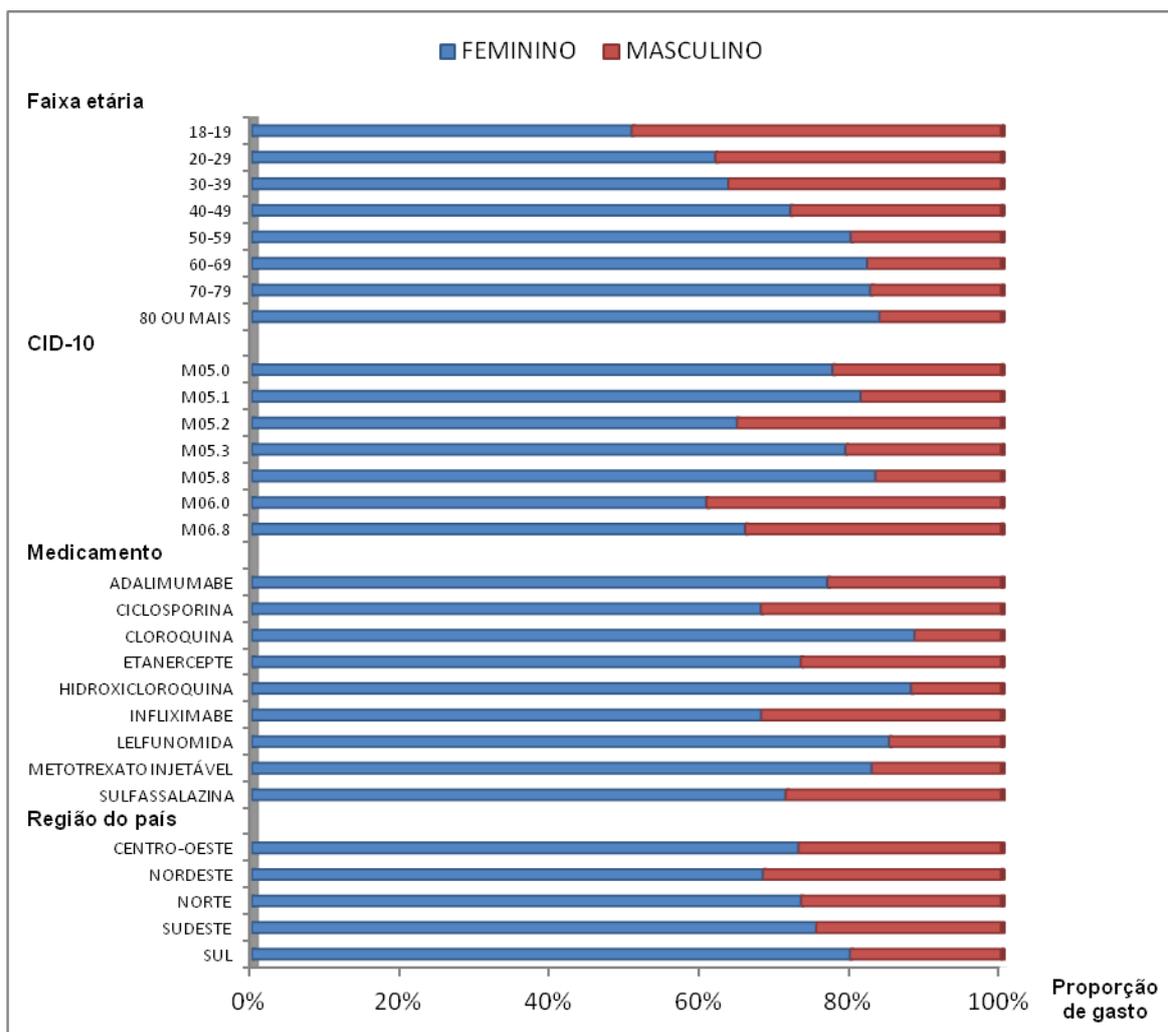


Figura 3 - Proporção entre os gêneros do valor gasto pelo Ministério da Saúde, em 2008 e 2009, para tratamento de artrite reumatoide com medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, estratificado por faixa etária, CID-10, medicamento e região do país

5.1.2 Quanto à faixa etária

O tratamento para pacientes na faixa etária de 50 a 59 anos contribuiu com uma média de 28,9% dos gastos do Ministério da Saúde, seguido do tratamento dispensado para aqueles na faixa etária de 40 a 49 anos. Nota-se que o valor empregado diminui à medida que a idade se afasta dessas faixas etárias, conforme ilustrado na Figura 4. O menor crescimento de 2008 para 2009 entre os gastos por faixa etária foi para tratamento de indivíduos com 30 a 39 anos de

idade (46,9%) enquanto que o maior crescimento ocorreu para indivíduos com 70 a 79 anos de idade (67,4%).

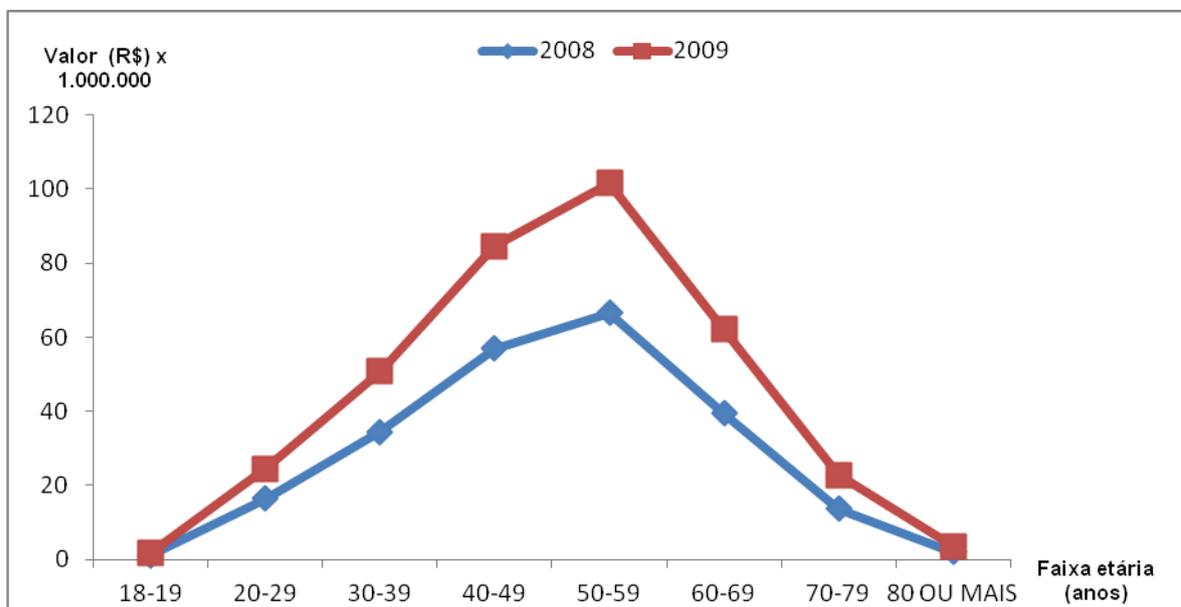


Figura 4 - Valor gasto pelo Ministério da Saúde, em reais, para tratamento de artrite reumatoide com medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, em 2008 e 2009, segundo faixa etária

Verifica-se que o gasto da União com tratamento da AR em pacientes com 18 ou 19 anos predominou no gênero masculino em 2008, 51,6%, enquanto que em 2009, preponderou no gênero feminino, 53,0%. Os valores empregados para tratamento com as demais faixas etárias preponderaram no gênero feminino, em ambos os anos, conforme mencionado no item 5.1.1.

À exceção do tratamento da AR com ciclosporina, os gastos da União com os demais medicamentos predominaram na faixa etária de 50 a 59 anos, em ambos os anos. Os recursos empregados para tratamento com ciclosporina preponderaram em indivíduos com 40 a 49 anos de idade, tanto em 2008 quanto em 2009.

5.1.3 Quanto ao diagnóstico

O tratamento de pacientes cuja classificação pela CID-10 é de diagnóstico de outras artrites reumatóides soropositivas (M05.8) demandou o maior valor financiado pelo Ministério da Saúde, seguido de Síndrome de Felty (M05.0) e artrite reumatóide soronegativa (M06.0). Estes resultados podem ser visualizados na Figura 5.

O tratamento para esses diagnósticos contribuíram com R\$ 196.925.376,00 (85,2%) em 2008 e R\$ 302.152.655,00 (85,9%) em 2009. O tratamento de pacientes com o diagnóstico de vasculite reumatóide (M05.2) representou valor inferior a 0,3% do total de recursos empregados nos dois anos, porém apresentou o maior aumento, aproximadamente 127%, de um ano para outro, conforme Tabela 3.

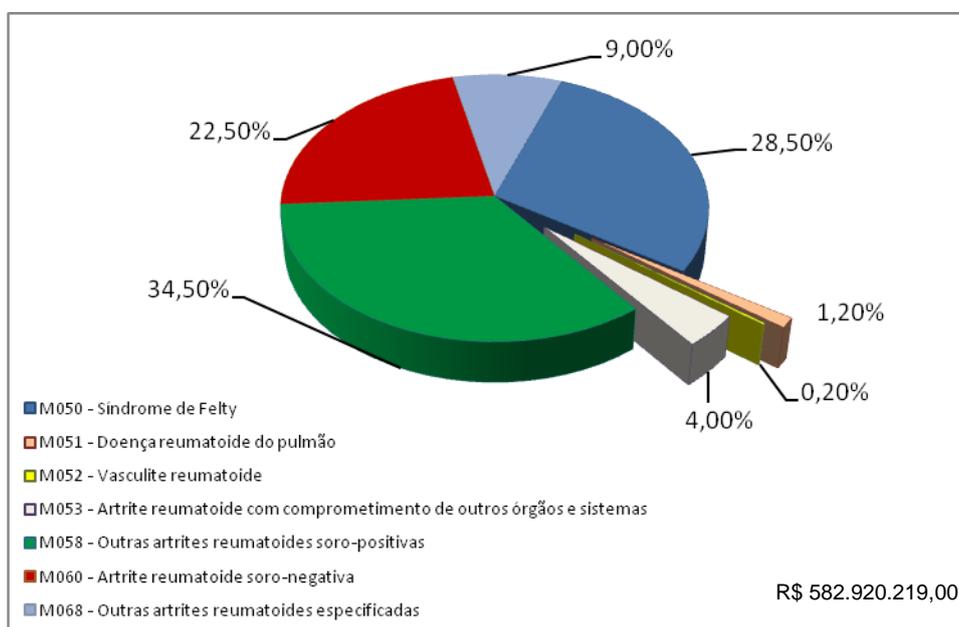


Figura 5 - Proporção de gastos do Ministério da Saúde com medicamentos para artrite reumatóide, padronizados no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, em 2008 e 2009, estratificado por CID-10

Verifica-se maior gasto da União para o tratamento de mulheres, segundo a classificação pela CID-10, com diagnóstico de outras artrites reumatóide soropositivas (R\$ 66.549.903,00 em 2008 e R\$ 101.047.375,00 em 2009)

enquanto que, em homens, houve maior gasto em pacientes com diagnóstico de artrite reumatoide soronegativa (R\$ 19.138.180,00 em 2008 e R\$ 33.299.793,00 em 2009).

Considerando os gastos do Ministério da Saúde estratificados por faixa etária e diagnóstico da doença, houve mais gastos da União para tratamento em indivíduos com idade acima de 40 anos e com diagnóstico de outras artrites reumatóides soropositivas, de acordo com classificação pela CID-10, (R\$ 64.792.697,00 em 2008 e R\$ 100.777.027,00 em 2009), enquanto que para a faixa entre 18 e 29 anos ocorreu para artrite reumatoide soronegativa (R\$ 5.646.426,00 em 2008 e R\$ 9.159.451,00 em 2009). Em indivíduos com 30 a 39 anos de idade, houve mais gastos em pacientes com cuja classificação pela CID-10, foi de diagnóstico de outras artrites reumatoide soropositiva, em 2008 (R\$ 9.947.509,00) e artrite reumatoide soronegativa, em 2009 (R\$ 16.297.214,00).

5.1.4 Quanto ao medicamento

Os medicamentos da classe dos anti-TNF α disponíveis no SUS corresponderam a 86,1% do valor total repassado pelo Ministério da Saúde aos estados em 2008 e a 90,4% em 2009. Verifica-se que o maior gasto foi devido ao tratamento com adalimumabe, seguido do infliximabe e etanercepte (41,0%, 21,7% e 25,5%, respectivamente). À exceção desses medicamentos e da leflunomida, os demais representaram 1,1% do valor total despendido em 2008 e 0,8% em 2009.

O maior gasto global foi com adalimumabe, para todos os códigos avaliados da CID-10 e faixas etárias, exceto, em 2008, na faixa entre 20 a 29 anos, quando o maior valor empregado foi para o infliximabe. Gastou-se mais com o adalimumabe em ambos os gêneros em 2009, e no gênero feminino em 2008. Para o tratamento de pacientes do gênero masculino, em 2008, o infliximabe recebeu o maior valor empregado. Os detalhes referentes a essa caracterização dos gastos da União podem ser visualizados no Apêndice B.

A caracterização das variáveis que tiveram predomínio dos gastos do Ministério da Saúde, por medicamento, está detalhada na Tabela 4. Nota-se que as variáveis que predominaram em cada medicamento, em 2008, permaneceram as mesmas, em 2009.

Em relação ao crescimento dos gastos no período estudado, o tratamento com etanercepte foi que predominou (104,5%), seguido pelo tratamento com adalimumabe (85,7%) e com metotrexato injetável (76,2%). Ao contrário, houve um decréscimo de 3,3% com o gasto com sulfassalazina.

Tabela 4 – Descrição das variáveis que apresentaram predomínio dos gastos do Ministério da Saúde para tratamento de artrite reumatoide, segundo medicamento e ano analisado

Características	2008			2009		
	Predomínio	Valor (R\$)	Proporção	Predomínio	Valor (R\$)	Proporção
ADALIMUMABE						
VALOR GASTO TOTAL	-	85.465.263	-	-	158.666.466	-
GÊNERO	Feminino	66.351.730	77,6%	Feminino	120.618.929	76,0%
FAIXA ETÁRIA	50-59	24.823.066	29,0%	50-59	45.582.079	28,7%
CID-10	M05.8	29.643.970	34,7%	M05.8	54.339.747	34,2%
REGIÃO	Sudeste	64.575.425	75,6%	Sudeste	113.295.066	71,4%
CICLOSPORINA						
VALOR GASTO TOTAL	-	417.340	-	-	450.552	-
GÊNERO	Feminino	278.207	66,7%	Feminino	311.788	69,2%
FAIXA ETÁRIA	40-49	106.899	25,6%	40-49	125.469	27,8%
CID-10	M05.8	143.730	34,4%	M05.8	139.622	31,0%
REGIÃO	Sudeste	254.701	61,0%	Sudeste	246.127	54,6%
CLOROQUINA						
VALOR GASTO TOTAL	-	24.824	-	-	29.122	-
GÊNERO	Feminino	21.803	87,8%	Feminino	25.945	89,1%
FAIXA ETÁRIA	50-59	6.634	26,7%	50-59	8.045	27,6%
CID-10	M05.0	11.383	45,9%	M05.0	12.660	43,5%
REGIÃO	Sul	10.220	41,2%	Sul	12.280	42,2%
ETANERCEPTE						
VALOR GASTO TOTAL	-	42.720.710	-	-	87.355.867	-
GÊNERO	Feminino	31.471.595	73,7%	Feminino	63.686.805	72,9%
FAIXA ETÁRIA	50-59	12.300.287	28,8%	50-59	25.264.710	28,9%
CID-10	M05.8	16.547.934	38,7%	M05.8	32.625.702	37,3%
REGIÃO	Sudeste	33.182.438	77,7%	Sudeste	62.687.615	71,8%
HIDROXICLOROQUINA						
VALOR GASTO TOTAL	-	1.137.122	-	-	1.242.664	-
GÊNERO	Feminino	996.168	87,6%	Feminino	1.098.364	88,4%
FAIXA ETÁRIA	50-59	302.629	26,6%	50-59	326.004	26,2%
CID-10	M05.0	380.043	33,4%	M05.0	378.290	30,4%
REGIÃO	Sudeste	493.241	43,4%	Sudeste	557.705	44,9%
INFLIXIMABE						
VALOR GASTO TOTAL	-	70.636.322	-	-	72.043.458	-
GÊNERO	Feminino	48.788.712	69,1%	Feminino	48.206.975	66,9%
FAIXA ETÁRIA	50-59	19.496.675	27,6%	50-59	20.129.397	27,9%
CID-10	M05.8	22.514.821	31,9%	M05.8	23.005.044	31,9%
REGIÃO	Sudeste	39.079.651	55,3%	Sudeste	37.204.016	51,6%
LELFUNOMIDA						
VALOR GASTO TOTAL	-	29.584.788	-	-	30.904.429	-
GÊNERO	Feminino	25.170.020	85,1%	Feminino	26.288.936	85,1%
FAIXA ETÁRIA	50-59	9.342.430	31,6%	50-59	9.861.514	31,9%
CID-10	M05.0	11.703.425	39,6%	M05.0	11.224.487	36,3%
REGIÃO	Sudeste	17.584.305	59,4%	Sudeste	18.401.218	59,5%
METOTREXATO INJETÁVEL						
VALOR GASTO TOTAL	-	192.849	-	-	339.816	-
GÊNERO	Feminino	158.002	81,9%	Feminino	283.780	83,5%
FAIXA ETÁRIA	50-59	55.813	28,9%	50-59	104.068	30,6%
CID-10	M05.0	74.133	38,4%	M05.0	104.887	30,9%
REGIÃO	Sudeste	161.857	83,9%	Sudeste	266.716	78,5%
SULFASSALAZINA						
VALOR GASTO TOTAL	-	868.713	-	-	839.914	-
GÊNERO	Feminino	158.002	81,9%	Feminino	283.780	83,5%
FAIXA ETÁRIA	50-59	55.813	28,9%	50-59	104.068	30,6%
CID-10	M05.0	74.133	38,4%	M05.0	104.887	30,9%
REGIÃO	Sudeste	161.857	83,9%	Sudeste	266.716	78,5%

5.1.5 Quanto às regiões

A região Sudeste do país recebeu mais de 2/3 do valor total repassado pela União nos dois anos estudados, enquanto a região Norte recebeu apenas 1,7%, conforme ilustrado na Figura 6. Porém, ressalta-se que a região Norte foi a que mais obteve crescimento do valor repassado (84,4%) enquanto que a região Sudeste foi a segunda que obteve menor crescimento (49,6%), perdendo apenas para a região Nordeste (45,1%).

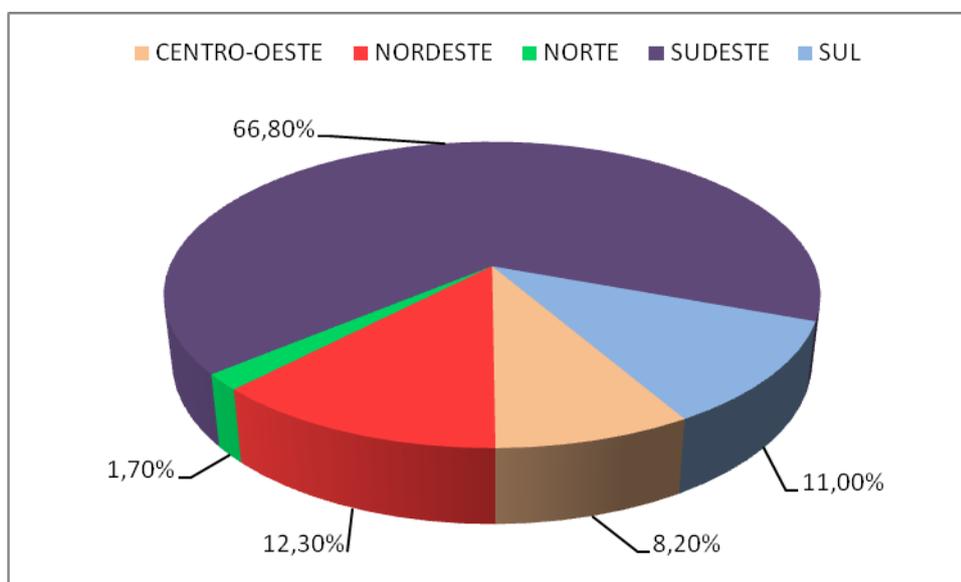


Figura 6 - Proporção de gastos do Ministério da Saúde com medicamentos para artrite reumatoide, padronizados no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, em 2008 e 2009, estratificado por região do país

Verificou-se maior repasse financeiro, do Ministério da Saúde, para a região Sudeste independente do medicamento utilizado no tratamento da AR, exceto para tratamento com cloroquina, cujos gastos foram maiores para as regiões Sul e Nordeste, em ambos os anos. Nota-se mais gastos da União para tratamento de pacientes com idade entre 50 e 59 anos, em todas as regiões, exceto, em 2008, para a região Norte, quando o maior gasto ocorreu para tratamento de indivíduos na faixa etária de 40 a 49 anos.

Ao analisar o valor repassado pelo Ministério da Saúde às regiões do país, estratificado pelo subtipo de AR, constata-se que se destinou,

predominantemente, em todas as regiões, para tratamento de indivíduos cuja classificação pela CID-10, foi de diagnóstico de outras artrites reumatóides soropositivas, exceto para a região Nordeste, em 2008, que recebeu mais recursos para tratamento da Síndrome de Felty.

Os estados de São Paulo, Rio de Janeiro e Minas Gerais empregaram 64,7% do valor total repassado pela União nos dois anos, enquanto que Tocantins, Acre, Roraima, Rondônia e Amapá totalizaram apenas 0,5% desse valor. O maior aumento no valor repassado, de 2008 a 2009, foi para Roraima (11.000%), seguido do Amazonas (308,3%) e Acre (115,2%) enquanto houve redução no recurso para os estados do Pará (-6,4%) e Rio Grande do Norte (-4,3%).

5.2 RESULTADOS POR REGIÃO DO PAÍS

5.2.1 Centro-Oeste

A região Centro-Oeste recebeu 8,2% dos recursos nacionais, onde Distrito Federal e Goiás foram responsáveis por 3,0% e 2,8% desse valor, respectivamente. O Distrito Federal foi a unidade federativa que apresentou menor aumento do valor repassado pela União, de 2008 para 2009, apenas 12,1%, quando comparado com Goiás (149,5%), Mato Grosso (82,2%) e Mato Grosso do Sul (51,6%). Esses resultados podem ser visualizados na Tabela 5.

Em 2008, o maior financiamento da União com medicamentos para AR na região Centro-Oeste ocorreu para o Distrito Federal, representando 3,4% do valor, seguido de Goiás, com 2,1%. Em 2009, os recursos empregados pela União foram maiores para o Estado de Goiás, 3,4%, seguido do Distrito Federal, 2,5%.

Tabela5 –Valor gasto pelo Ministério da Saúde, em reais, na região Centro-Oeste do país, para tratamento de artrite reumatoide com medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, em 2008 e 2009,estratificado por unidade federativa

Região/UF	2008		2009		Proporção média	Crescimento 2008-2009
	Valor (R\$)	Proporção*	Valor (R\$)	Proporção*		
DF	7.878.919	3,4%	8.829.624	2,5%	3,0%	12,1%
GO	4.863.875	2,1%	12.136.576	3,4%	2,8%	149,5%
MT	2.201.644	1,0%	4.011.889	1,1%	1,0%	82,2%
MS	3.323.209	1,4%	5.039.239	1,4%	1,4%	51,6%
CENTRO-OESTE	18.267.647	7,9%	30.017.328	8,5%	8,2%	64,3%

* A proporção referente aos gastos totais empregados pelo Ministério da Saúde para tratamento medicamentoso de pacientes com diagnóstico de artrite reumatoide no país, para 2008 e para 2009.

5.2.1.1 Quanto ao gênero

A Figura 7 demonstra que o gasto do Ministério da Saúde na região Centro-Oeste preponderou para tratamento de AR no gênero feminino do mesmo modo que em todos os estados que a compõe, tanto em 2008 quanto em 2009. Porém, seguindo a mesma tendência nacional, observa-se maior crescimento dos gastos para o gênero masculino do que o feminino (83,4% e 57,8%, respectivamente).

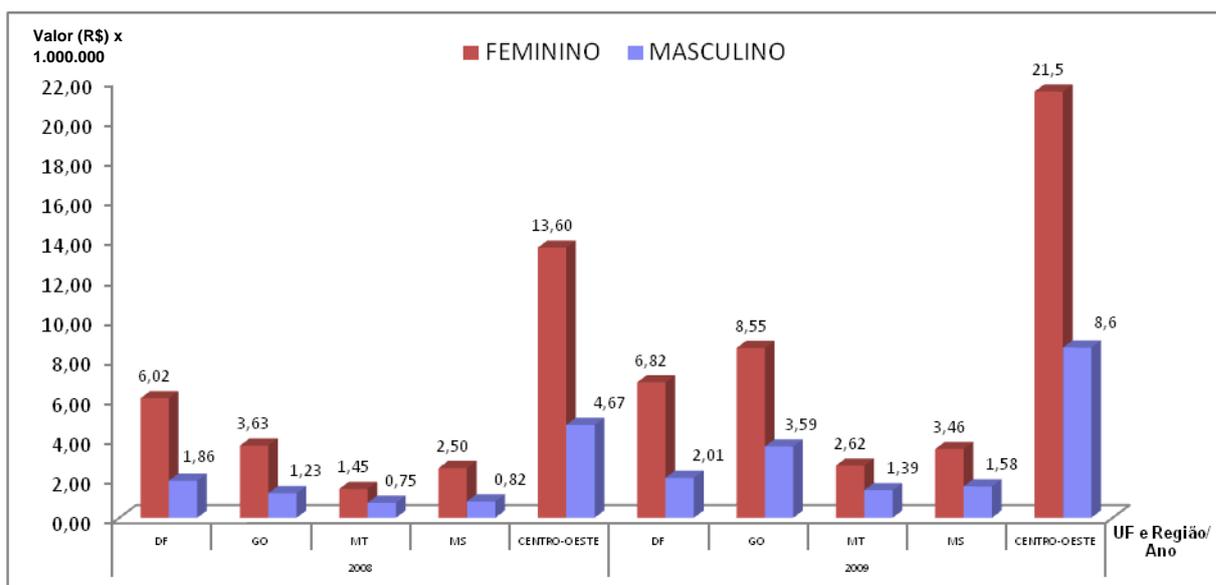


Figura 7 - Valor gasto pelo Ministério da Saúde, em reais, para as unidades federativas da região Centro-Oeste do país, com medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, em 2008 e 2009, para artrite reumatoide, estratificado por gênero

5.2.1.2 Quanto à faixa etária

O tratamento de indivíduos com diagnóstico de AR, na região Centro-Oeste do país, predominou na faixa etária de 50 a 59, seguida da faixa etária de 40 a 49 anos, em ambos os anos do estudo. Os gastos com as demais faixas etárias representaram menos de 50% do valor total repassado.

Observa-se que houve inversão do predomínio de gastos do Ministério da Saúde para Mato Grosso do Sul, prevalecendo a faixa etária de 40 a 49 anos, tanto em 2008 quanto em 2009. Para o Mato Grosso, que predominou na faixa etária de 40 a 49 anos em 2008, houve predomínio dos gastos na faixa de 50 a 59 anos, em 2009.

Verifica-se aumento dos gastos da União em todas as faixas etárias para a região Centro-Oeste, variando de 46,2%, para faixa etária de 80 anos ou mais, a 71,7%, para a faixa de 70 a 79 anos. No entanto, houve diminuição dos recursos empregados para as faixas etárias entre 18 a 39 anos no Distrito Federal, 18 a 29 anos em Mato Grosso e de 70 anos ou mais em Mato Grosso do Sul, conforme Tabela 6.

Tabela 6 - Aumento dos gastos do Ministério da Saúde, em porcentagem, com medicamentos para artrite reumatoide, no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, de 2008 a 2009, na região Norte do país, estratificado por unidade federativa e faixa etária

UF	18-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80 OU MAIS
DF	-52,20%	-19,39%	-3,17%	20,99%	12,39%	23,27%	26,49%	18,35%
GO	78,92%	155,53%	162,71%	161,16%	140,55%	129,53%	168,72%	156,48%
MT	-6,81%	-17,18%	65,58%	55,09%	139,99%	143,94%	145,01%	NA
MS	293,56%	79,65%	36,88%	51,90%	76,61%	41,68%	-4,43%	-63,43%

Nota: O símbolo NA refere-se a um crescimento infinito, matematicamente, que surge em virtude do aumento do gasto de R\$0,00 para um valor maior que R\$ 0,00.

5.2.1.3 Quanto ao diagnóstico

Aproximadamente 50% do financiamento do Ministério da Saúde com medicamentos para AR, na região Centro-Oeste, ocorreu para indivíduos com diagnóstico, segundo classificação pela CID-10, de outras artrites reumatóides soropositivas, enquanto que houve pequeno gasto para indivíduos com vasculite reumatóide, 0,01% do valor total. A exceção ocorreu com os recursos repassados para Mato Grosso, onde 63,2% dos gastos em 2008, e 38,1% em 2009, ocorreram para tratamento de indivíduos com diagnóstico de Síndrome de Felty, e apenas 11,5% em 2008, e 13,2% em 2009, para tratamento de outras artrites reumatóides soropositivas.

O maior crescimento dos gastos da União, na região Centro-Oeste do Brasil, ocorreu para tratamento de vasculite reumatóide, com aumento de 531,9%, seguindo a mesma tendência nacional. Apesar desse crescimento significativo, o aumento absoluto foi baixo, R\$ 4.537,00, e correspondeu à introdução do etanercepte no tratamento de um indivíduo. Nessa região houve diminuição de gastos de 64,1% para tratamento de artrite reumatóide com comprometimento de outros órgãos e sistemas, mas em Goiás houve acréscimo de 198,7%.

5.2.1.4 Quanto ao medicamento

Verifica-se que o maior gasto do Ministério da Saúde para a região Centro-Oeste, e em todos estados que a compõe, ocorreu para tratamento da AR com adalimumabe, exceto para o estado de Goiás, em 2008, cujo maior gasto foi com infliximabe.

Em relação aos recursos empregados pela União nessa região, menos de 0,01% foi gasto no tratamento com cloroquina, 0,02% com sulfassalazina, 0,1% com ciclosporina e 0,3% para sulfassalazina. Não houve repasse para tratamento com cloroquina em 2008, para Mato Grosso do Sul e Goiás, e, em 2009, para o Distrito Federal, Goiás e Mato Grosso, fato que proporcionou uma diminuição de

97,1% do valor gasto nesse período nesta região. Os dados podem ser observados na Tabela 7.

O aumento dos gastos da União para a região Centro-Oeste decorreu do crescimento de 135,6% do valor repassado para tratamento com etanercepte, seguido de 93,0% para adalimumabe. Essa situação foi acentuada pelo aumento expressivo dos gastos para o estado de Goiás, que representou 50% desse crescimento.

Tabela 7 - Valor gasto pelo Ministério da Saúde, em reais, na região Centro-Oeste do país, com medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, em 2008 e 2009, para artrite reumatoide, estratificado por gênero, faixa etária, CID-10 e medicamentos

CARACTERÍSTICAS	2008		2009		Proporção média	Crescimento 2008-2009
	Valor (R\$)	Proporção	Valor (R\$)	Proporção		
GÊNERO						
FEMININO	13.597.591	74,4%	21.450.519	71,5%	72,9%	57,8%
MASCULINO	4.670.056	25,6%	8.566.809	28,5%	27,1%	83,4%
FAIXA ETÁRIA (ANOS)						
18-19	111.985	0,6%	164.424	0,5%	0,6%	46,8%
20-29	1.544.221	8,5%	2.401.498	8,0%	8,2%	55,5%
30-39	3.043.302	16,7%	4.576.994	15,2%	16,0%	50,4%
40-49	4.662.819	25,5%	7.883.252	26,3%	25,9%	69,1%
50-59	4.799.862	26,3%	8.131.119	27,1%	26,7%	69,4%
60-69	2.916.615	16,0%	4.871.201	16,2%	16,1%	67,0%
70-79	984.069	5,4%	1.689.447	5,6%	5,5%	71,7%
80 OU MAIS	204.774	1,1%	299.393	1,0%	1,1%	46,2%
CID-10						
M05.0	2.082.019	11,4%	2.645.233	8,8%	10,1%	27,1%
M05.1	382.308	2,1%	497.081	1,7%	1,9%	30,0%
M05.2	853	0,0%	5.390	0,0%	0,0%	531,9%
M05.3	531.952	2,9%	190.842	0,6%	1,8%	-64,1%
M05.8	9.204.776	50,4%	14.687.294	48,9%	49,7%	59,6%
M06.0	2.805.130	15,4%	7.321.214	24,4%	19,9%	161,0%
M06.8	3.260.609	17,8%	4.670.274	15,6%	16,7%	43,2%
MEDICAMENTO						
ADALIMUMABE	7.615.445	41,7%	14.699.044	49,0%	45,3%	93,0%
CICLOSPORINA	22.266	0,1%	27.172	0,1%	0,1%	22,0%
CLOROQUINA	104	0,0%	3	0,0%	0,0%	-97,1%
ETANERCEPTE	2.968.904	16,3%	6.994.583	23,3%	19,8%	135,6%
HIDROXICLOROQUINA	60.040	0,3%	54.369	0,2%	0,3%	-9,4%
INFLIXIMABE	5.728.531	31,4%	6.250.854	20,8%	26,1%	9,1%
LEFLUNOMIDA	1.802.135	9,9%	1.937.557	6,5%	8,2%	7,5%
METOTREXATO INJETÁVEL	3.921	0,0%	3.779	0,0%	0,0%	-3,6%
SULFASSALAZINA	66.301	0,4%	49.967	0,2%	0,3%	-24,6%

5.2.2 Nordeste

A região Nordeste recebeu 12,3% dos gastos da União, sendo Ceará e Pernambuco os estados que mais contribuíram para este gasto, 3,2% e 2,8%, respectivamente. Constata-se aumento de 45,2% dos gastos do Ministério da Saúde para tratamento medicamentoso da AR na região Nordeste, com variação de crescimento de mais de 114%, para o Piauí, a diminuição de 4,3%, para o Rio Grande do Norte, conforme Tabela 8.

Tabela8 –Valor gasto pelo Ministério da Saúde, em reais, na região Nordeste do país, para tratamento de artrite reumatoide com medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, em 2008 e 2009,estratificado por unidade federativa

Região/UF	2008		2009		Proporção média	Crescimento 2008-2009
	Valor (R\$)	Proporção*	Valor (R\$)	Proporção*		
AL	1.096.011	0,5%	1.637.709	0,5%	0,5%	49,4%
BA	4.138.576	1,8%	4.643.694	1,3%	1,6%	12,2%
CE	6.694.408	2,9%	12.305.042	3,5%	3,2%	83,8%
MA	2.933.859	1,3%	3.219.570	0,9%	1,1%	9,7%
PB	2.721.852	1,2%	4.335.046	1,2%	1,2%	59,3%
PE	6.720.937	2,9%	9.726.702	2,8%	2,8%	44,7%
PI	1.101.169	0,5%	2.363.653	0,7%	0,6%	114,6%
RN	2.593.654	1,1%	2.482.936	0,7%	0,9%	-4,3%
SE	1.041.464	0,5%	1.428.864	0,4%	0,4%	37,2%
NORDESTE	29.041.930	12,6%	42.143.216	12,0%	12,3%	45,2%

*A proporção refere-se aos gastos totais empregados pelo Ministério da Saúde para tratamento medicamentoso de pacientes com diagnóstico de artrite reumatoide no país, para 2008 e para 2009.

5.2.2.1 Quanto ao gênero

Em relação à caracterização dos gastos da União no tratamento de indivíduos com diagnóstico de AR, no Nordeste do país, por gênero, observa-se que 68,2% do recurso foi utilizado para tratamento de mulheres. O predomínio dos gastos para esse gênero também ocorreu em todos os estados desta região.

Ao analisar o aumento dos gastos do Ministério nesta região, nos anos estudados, nota-se que houve maior crescimento para o gênero masculino,

56,5%, do que para o feminino, 40,1%. Porém, os gastos repassados para os estados do Ceará e Maranhão aumentaram mais no gênero feminino e, para o Rio Grande do Norte notou-se diminuição de 6,8% dos gastos para o gênero feminino, conforme Tabela 9.

5.2.2.2 Quanto à faixa etária

Os recursos empregados pela União no tratamento da AR, na região Nordeste, predominaram em indivíduos na faixas etárias de 40 a 49 anos e 50 a 59 anos, sendo essa distribuição semelhante em todos os estados.

Observa-se, conforme Tabela 9, aumento dos gastos para tratamento de pacientes em todas as faixas etárias, porém na faixa de 20 a 29 anos apresentou a maior evolução (60,8%), seguida da faixa de 30 a 39 anos (52,8%).

Para o estado do Piauí houve incremento nos gastos do Ministério da Saúde em mais de 2.000% para a faixa etária de 18 a 19 anos, de R\$ 1.495,00 em 2008 para R\$ 31.557,00 em 2009, em virtude da utilização de adalimumabe e etanercepte em 2009. Os recursos empregados em Alagoas, para tratamento de pacientes com 18 ou 19 anos, diminuíram em 98,7%, de R\$9.780,00 em 2008 para R\$131,00 em 2009, pois não houve mais repasse para financiamento de anti-TNF α neste último ano.

Constata-se queda de 53,1% dos gastos para tratamento de pacientes com 80 anos ou mais e de 44,4% para indivíduos com 18 a 19 anos, dos recursos repassados para Pernambuco, e de 11,9% para indivíduos entre 30 e 59 anos, dos recursos repassados para o Rio Grande do Norte.

5.2.2.3 Quanto ao diagnóstico

Verifica-se que 91,5% dos gastos da União na região Nordeste ocorreram para tratamento de indivíduos com Síndrome de Felty, artrite

reumatoides oronegativa ou com outras artrites reumatóides soropositivas, de acordo com a classificação pela CID-10. Contudo, o Piauí recebeu mais recursos, em 2008, para tratamento de indivíduos com diagnóstico de artrite reumatóide com comprometimento de outros órgãos e sistemas.

Ressalta-se que os gastos para a Bahia, tanto em 2008 quanto em 2009, foram destinados apenas para tratamento da Síndrome de Felty e outras artrites reumatóides soropositivas. Esta última foi responsável por 99,1% do recurso.

Do mesmo modo que descrito nos resultados analisados em âmbito nacional, o menor gasto por subtipo da AR ocorreu para tratamento de pacientes cuja classificação pela CID-10, diagnóstico de vasculite reumatóide, representando apenas 0,4% do valor repassado pelo Ministério da Saúde à região Nordeste, porém apresentando a maior evolução de gastos, 171,3%. Apesar do aumento de recursos destinados para tratamento de indivíduos com artrite reumatóide com comprometimento de outros órgãos e sistemas ter aumentado em 11,0% nessa região, houve diminuição nos estados do Ceará, Maranhão, Paraíba e Pernambuco de 42,5%; 33,7%; 62,5% e 0,6%, respectivamente.

5.2.2.4 Quanto ao medicamento

O gasto da União para indivíduos com AR tratados com infliximabe representou 40,1% do valor total repassado para a região Nordeste, porém dos recursos repassados para Alagoas e Maranhão preponderou o tratamento com adalimumabe e, para Piauí, com etanercepte.

Observa-se aumento do valor gasto pela União para a região Nordeste, ao analisar 2008 e 2009, de 102,4% para metotrexato injetável, 97,7% para etanercepte, e 90,7% para adalimumabe, ao mesmo tempo que houve diminuição de 13,3% para sulfassalazina e 6,8% para leflunomida. Todavia, houve crescimento no valor repassado para Alagoas e Paraíba, no caso da sulfassalazina, e para Ceará e Sergipe, no caso da leflunomida.

Tabela 9 - Valor gasto pelo Ministério da Saúde, em reais, na região Nordeste do país, com medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, em 2008 e 2009, para artrite reumatoide, estratificado por gênero, faixa etária, CID-10 e medicamentos

CARACTERÍSTICAS	2008		2009		Proporção média	Crescimento 2008-2009
	Valor (R\$)	Proporção	Valor (R\$)	Proporção		
GÊNERO						
FEMININO	20.158.300	69,4%	28.238.565	67,0%	68,2%	40,1%
MASCULINO	8.883.630	30,6%	13.904.651	33,0%	31,8%	56,5%
FAIXA ETÁRIA (ANOS)						
18-19	324.785	1,1%	469.765	1,1%	1,1%	44,6%
20-29	3.037.239	10,5%	4.882.395	11,6%	11,0%	60,8%
30-39	4.868.673	16,8%	7.440.305	17,7%	17,2%	52,8%
40-49	7.510.709	25,9%	10.481.505	24,9%	25,4%	39,6%
50-59	7.536.752	26,0%	10.597.084	25,1%	25,5%	40,6%
60-69	4.081.367	14,1%	5.893.104	14,0%	14,0%	44,4%
70-79	1.409.788	4,9%	1.997.659	4,7%	4,8%	41,7%
80 OU MAIS	272.617	0,9%	381.399	0,9%	0,9%	39,9%
CID-10						
M05.0	11.474.361	39,5%	17.355.450	41,2%	40,3%	51,3%
M05.1	443.986	1,5%	631.656	1,5%	1,5%	42,3%
M05.2	72.891	0,3%	197.731	0,5%	0,4%	171,3%
M05.3	1.437.738	5,0%	1.595.847	3,8%	4,4%	11,0%
M05.8	7.331.434	25,2%	9.407.861	22,3%	23,8%	28,3%
M06.0	7.647.613	26,3%	11.983.762	28,4%	27,4%	56,7%
M06.8	633.907	2,2%	970.909	2,3%	2,2%	53,2%
MEDICAMENTO						
ADALIMUMABE	6.572.716	22,6%	12.532.937	29,7%	26,2%	90,7%
CICLOSPORINA	59.578	0,2%	62.409	0,1%	0,2%	4,8%
CLOROQUINA	10.058	0,0%	11.754	0,0%	0,0%	16,9%
ETANERCEPTE	4.648.558	16,0%	9.157.564	21,7%	18,9%	97,0%
HIDROXICLOROQUINA	204.128	0,7%	208.393	0,5%	0,6%	2,1%
INFLIXIMABE	12.568.328	43,3%	15.533.337	36,9%	40,1%	23,6%
LEFLUNOMIDA	4.804.183	16,5%	4.475.811	10,6%	13,6%	-6,8%
METOTREXATO INJETÁVEL	8.544	0,0%	17.292	0,0%	0,0%	102,4%
SULFASSALAZINA	165.837	0,6%	143.719	0,3%	0,5%	-13,3%

5.2.3 Norte

A região Norte foi a que menos recebeu recursos do Ministério da Saúde, apenas 1,7%. Nela, Pará e Amazonas contribuíram com mais de 2/3 desse valor. Roraima destaca-se como o estado em que houve aumento de 11.166,3% do valor repassado pela União, de R\$ 5.665,00 em 2008 para R\$ 638.238,00 em 2009. Para o estado do Pará houve diminuição de 6,4, conforme apresentado na Tabela 10.

Tabela 10 –Valor gasto pelo Ministério da Saúde, em reais, na região Norte do país, para tratamento de artrite reumatoide com medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, em 2008 e 2009,estratificado por unidade federativa

Região/UF	2008		2009		Proporção média	Crescimento 2008-2009
	Valor (R\$)	Proporção*	Valor (R\$)	Proporção*		
AC	230.881	0,1%	496.892	0,1%	0,1%	115,2%
AP	44.388	0,0%	82.762	0,0%	0,0%	86,5%
AM	658.283	0,3%	2.687.972	0,8%	0,5%	308,3%
PA	1.930.663	0,8%	1.807.095	0,5%	0,7%	-6,4%
RO	143.778	0,1%	193.460	0,1%	0,1%	34,6%
RR	5.665	0,0%	638.238	0,2%	0,1%	11.166,3%
TO	624.878	0,3%	804.279	0,2%	0,2%	28,7%
NORTE	3.638.536	1,6%	6.710.698	1,9%	1,7%	84,4%

*A proporção refere-se aos gastos totais empregados pelo Ministério da Saúde para tratamento medicamentoso de pacientes com diagnóstico de artrite reumatoide no país, para 2008 e para 2009.

5.2.3.1 Quanto ao gênero

O Ministério da Saúde apresentou maior gasto com medicamentos para o tratamento da AR em mulheres do que em homens, na região Norte do Brasil, nos dois anos deste estudo.

Ao analisar os recursos destinados pelo Ministério da Saúde à região Norte, em relação à proporção de gastos entre homens e mulheres, nota-se que os estados de Roraima e Rondônia apresentaram a maior proporção de gastos

para o gênero feminino, respectivamente, 87,9% em 2008 e 81,2% em 2009, e, 82,0% em 2008 e 84,9% em 2009.

Opostamente à evolução de gastos, em nível nacional, o maior crescimento de gastos deu-se para tratamento de mulheres, 85,8% contra 80,8% do gênero masculino. Exceção ocorreu com os recursos destinados ao Amapá, Amazonas e Roraima, onde houve maior evolução de gastos para o gênero masculino. Destaca-se a diminuição dos gastos para o gênero feminino de -8,6% e de -0,5% para o masculino, enviados para o estado do Pará.

5.2.3.2 Quanto à faixa etária

A União apresentou mais gastos no Norte do país, para a faixa etária que contemplou indivíduos entre 40 e 49 anos em 2008 (29,4%) e entre 50 e 59 anos em 2009 (28,1%). A exceção ocorreu com o repasse financeiro do Ministério da Saúde para o estado de Tocantins, em 2008, cujo maior gasto ocorreu na faixa etária de 30 a 39 anos (30,8%) contra 24,3% da faixa etária de 49 a 49 anos e 11,6% da faixa de 50 a 59 anos. Para o ano de 2009, houve mais gastos enviados para Roraima com indivíduos na faixa etária de 30 a 39 anos (32,1%), enquanto que o Amapá foi o único estado do país em que a faixa etária de 20 a 29 preponderou nos gastos da União (29,7%).

Nessa região, nota-se heterogeneidade do aumento dos gastos, por faixa etária, conforme Tabela 11 e Figura 8. Essa variação se expressa ainda mais ao estratificar os dados por estados.

Tabela 11 - Aumento dos gastos do Ministério da Saúde, em porcentagem, com medicamentos para artrite reumatoide, no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, de 2008 a 2009, na região Norte do país, estratificado por unidade federativa e faixa etária

UF	18-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80 OU MAIS
AC	0,0%	93,6%	200,0%	51,5%	126,6%	164,2%	418,1%	NA
AP	0,0%	2555,7%	38,7%	-2,0%	162,9%	-13,1%	115,9%	NA
AM	-11,5%	432,3%	184,8%	271,8%	337,7%	598,2%	479,2%	NA
PA	26,3%	51,7%	-35,2%	-6,2%	-5,7%	17,4%	10,6%	-3,8%
RO	158,2%	270,8%	5,9%	-21,7%	59,0%	311,7%	-100,0%	0,0%
RR	NA	101298,8%	20922,0%	4656,3%	17403,1%	4071,8%	-37,3%	0,0%
TO	12350,9%	38,4%	-9,2%	39,9%	93,0%	23,4%	8,3%	0,0%

Nota: NA refere-se ao termo "Não Aplicável", utilizado nos casos do aumento de gasto de R\$0,00 para um valor maior que R\$ 0,00.

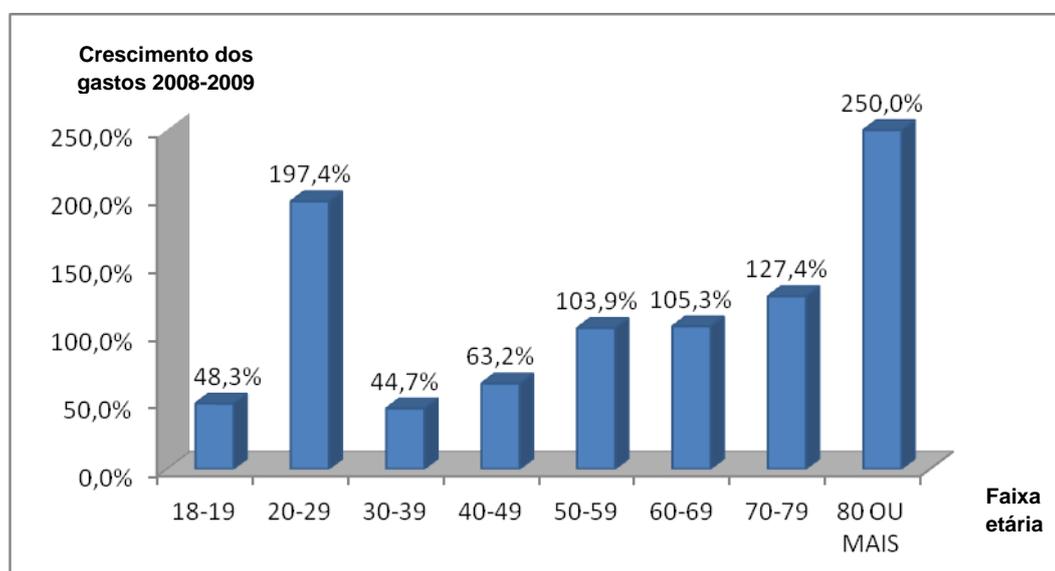


Figura 8 -Aumento dos gastos do Ministério da Saúde, em porcentagem, com medicamentos para artrite reumatoide, no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, de 2008 a 2009, na região Norte do país

5.2.3.3 Quanto ao diagnóstico

A União apresentou maior gasto, na região Norte, com medicamentos para o tratamento de indivíduos, cuja classificação pela CID-10, foi de diagnóstico de outras artrites reumatóides soropositivas, em ambos os anos. Em 2008, houve maior predomínio desses gastos com medicamentos para Síndrome de Felty, para o Acre, Amapá e Rondônia, e de tratamento de artrite reumatoide com comprometimento de outros órgãos e sistemas, para Pará e Roraima. Em 2009,

os gastos com tratamento da Síndrome de Felty predominaram frente aos demais subtipos da AR, para os recursos enviados para Acre e Roraima enquanto que o tratamento de artrite reumatoide com comprometimento de outros órgãos e sistemas preponderou nos recursos enviados ao Pará.

Destaca-se que houve aumento dos gastos para tratamento de pacientes com vasculite reumatoide, na região Norte do país, (passando de R\$ 0,00, em 2008, para R\$ 3.793,00, em 2009), em virtude da utilização da leflunomida e infliximabe no Estado do Pará. O tratamento farmacológico da doença reumatoide do pulmão representou aumento dos gastos para o Ministério da Saúde, para a região Norte, na ordem de 3.512,7%, passando de R\$ 4.124,00 em 2008, para R\$ 148.988,00 em 2009, sendo Amazonas o estado responsável por 77,9% desse aumento, conforme apresentado na Tabela 12.

5.2.3.4 Quanto ao medicamento

O maior gasto do Ministério da Saúde, na região Norte, ocorreu para tratamento de AR com infliximabe, em 2008 e 2009. Porém, em 2009, dos recursos enviados ao Pará, Rondônia e Roraima houve maior predomínio de gasto com adalimumabe e, ao Amazonas, com etanercepte. Roraima destaca-se por ser o único estado do país que recebeu mais recursos para o uso da leflunomida, em 2008, do que para os demais medicamentos (76,1% do valor repassado).

Em relação ao crescimento dos gastos, por medicamento, etanercepte apresentou aumento de 6.013,1% dos recursos enviados ao Ministério da Saúde para a região Norte. Tal fato deve-se ao aumento em 4.938% do valor enviado para Amazonas e o início de repasse de recursos desse medicamento para Acre, Roraima e Tocantins, em 2009, fato que não correu em 2008. Em 2009 não houve gastos da União com cloroquina nessa região, e ocorreu diminuição do valor repassado em 85,2% para metotrexato injetável e 26,2% para sulfassalazina.

Tabela 12 - Valor gasto pelo Ministério da Saúde, em reais, na região Norte do país, com medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, em 2008 e 2009, para artrite reumatoide, estratificado por gênero, faixa etária, CID-10 e medicamentos

CARACTERÍSTICAS	2008		2009		Proporção média	Crescimento 2008-2009
	Valor (R\$)	Proporção	Valor (R\$)	Proporção		
GÊNERO						
FEMININO	2.657.349	73,0%	4.936.616	73,6%	73,3%	85,8%
MASCULINO	981.187	27,0%	1.774.082	26,4%	26,7%	80,8%
FAIXA ETÁRIA(ANOS)						
18-19	52.326	1,4%	77.585	1,2%	1,3%	48,3%
20-29	212.979	5,9%	633.422	9,4%	7,6%	197,4%
30-39	805.395	22,1%	1.165.070	17,4%	19,7%	44,7%
40-49	1.069.344	29,4%	1.744.813	26,0%	27,7%	63,2%
50-59	925.174	25,4%	1.886.570	28,1%	26,8%	103,9%
60-69	474.164	13,0%	973.236	14,5%	13,8%	105,3%
70-79	95.463	2,6%	217.083	3,2%	2,9%	127,4%
80 OU MAIS	3.691	0,1%	12.919	0,2%	0,1%	250,0%
CID-10						
M05.0	942.665	25,9%	2.330.804	34,7%	30,3%	147,3%
M05.1	4.124	0,1%	148.988	2,2%	1,2%	3512,7%
M05.2	0	0,0%	3.493	0,1%	0,0%	NA
M05.3	753.319	20,7%	608.426	9,1%	14,9%	-19,2%
M05.8	1.120.840	30,8%	2.338.924	34,9%	32,8%	108,7%
M06.0	622.376	17,1%	1.147.974	17,1%	17,1%	84,5%
M06.8	195.212	5,4%	132.089	2,0%	3,7%	-32,3%
MEDICAMENTO						
ADALIMUMABE	726.289	20,0%	1.745.778	26,0%	23,0%	140,4%
CICLOSPORINA	5.560	0,2%	8.974	0,1%	0,1%	61,4%
CLOROQUINA	6	0,0%	0	0,0%	0,0%	-100,0%
ETANERCEPTE	22.707	0,6%	1.388.106	20,7%	10,7%	6013,1%
HIDROXICLOROQUINA	8.773	0,2%	10.570	0,2%	0,2%	20,5%
INFLIXIMABE	2.316.605	63,7%	2.796.098	41,7%	52,7%	20,7%
LEFLUNOMIDA	548.231	15,1%	753.771	11,2%	13,1%	37,5%
METOTREXATO INJETÁVEL	425	0,0%	63	0,0%	0,0%	-85,2%
SULFASSALAZINA	9.940	0,3%	7.338	0,1%	0,2%	-26,2%

Nota: NA refere-se ao termo "Não Aplicável", utilizado nos casos do aumento de gasto de R\$0,00 para um valor maior que R\$ 0,00.

5.2.4 Sudeste

O estado de São Paulo recebeu, em média, 50% do valor empregado pela União, seguido pelo Rio de Janeiro (7,6%), Minas Gerais (7,1%) e Espírito Santo (2,2%). Todavia, Minas Gerais foi o estado que apresentou maior crescimento dos gastos pelo Ministério da Saúde (84,7%), seguido de São Paulo (49,1%), Rio de Janeiro (35,6%) e Espírito Santo (15,4%), de acordo com a Tabela 13.

Tabela13 -Valor gasto pelo Ministério da Saúde, em reais, na região Sudeste do país, para tratamento de artrite reumatoide com medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, em 2008 e 2009, estratificado por unidade federativa

Região/UF	2008		2009		Proporção média	Crescimento 2008-2009
	Valor (R\$)	Proporção*	Valor (R\$)	Proporção*		
ES	5.663.131	2,5%	6.533.996	1,9%	2,2%	15,4%
MG	14.889.525	6,4%	27.500.272	7,8%	7,1%	84,7%
RJ	18.487.955	8,0%	25.073.222	7,1%	7,6%	35,6%
SP	116.670.269	50,5%	173.903.470	49,4%	50,0%	49,1%
SUDESTE	155.710.880	67,4%	233.010.960	66,2%	66,8%	49,6%

*A proporção refere-se aos gastos totais empregados pelo Ministério da Saúde para tratamento medicamentoso de pacientes com diagnóstico de artrite reumatoide no país, para 2008 e para 2009.

5.2.4.1 Quanto ao gênero

Sobre os gastos do Ministério da Saúde com medicamentos do CEAF para AR na região Sudeste do país, constatou-se que mais de 3/4 ocorreram para o tratamento da população feminina, o que totalizou R\$ 292.620.720,00 em dois anos. Essa proporção manteve-se nos estados dessa região, exceto no Espírito Santo, cujos gastos do tratamento com mulheres corresponderam a 2/3.

O crescimento dos gastos ocorreu em torno de 50% para ambos os gêneros, com um acentuado crescimento para o gênero masculino, exceto nos valores repassados a Minas Gerais e Espírito Santo, em que houve maior aumento com o gênero feminino, conforme Figura 9.

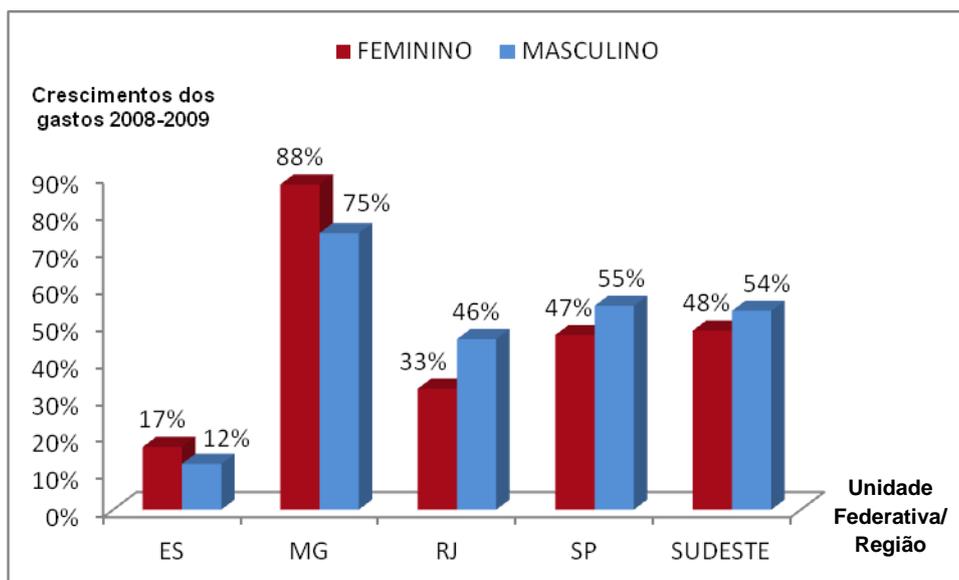


Figura 9 - Aumento dos gastos do Ministério da Saúde, em porcentagem, com medicamentos para artrite reumatoide, no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, de 2008 a 2009, na região Sudeste do país e pelos Estados que a compõe, estratificado por gênero

5.2.4.2 Quanto à faixa etária

Aproximadamente, 30% dos gastos da União na região Sudeste advieram do tratamento de pacientes na faixa de 50 a 59 anos, exceto para os valores repassados ao estado do Espírito Santo que, em 2009, ocorreu para a faixa de 40 a 49 anos (28,5%). Houve aumento homogêneo dos gastos, segundo distribuição por faixa etária, variação de 41,8% a 67,4%. No entanto, houve diminuição de 20,6% dos gastos repassados ao Espírito Santo para as faixas de 20 a 29 anos e de 4,0% para a faixa de 60 a 69 anos.

5.2.4.3 Quanto ao diagnóstico

Houve mais gastos da União, na região Sudeste do país, para tratamento de indivíduos, de acordo com classificação pela CID-10, de diagnóstico de outras artrites reumatóides soropositivas, 32,6%, do que para Síndrome de Felty, 29,8%.

Porém, houve heterogeneidade dos gastos por subtipo da AR, em cada estado: em média, houve predomínio de 53,3% dos gastos repassados ao Espírito Santo para tratamento de artrite reumatoide soronegativa, 40,0% e 57,7% a Minas Gerais e ao Rio de Janeiro, respectivamente, para outras artrites reumatoides soropositivas e 32,5% a São Paulo para Síndrome de Felty.

Apesar dos gastos em pacientes com diagnóstico de vasculite reumatoide apresentarem mesmo percentual de gastos nessa região em ambos os anos, 0,2%, foi o que apresentou maior crescimento dos gastos à União, entre os subtipos de AR, com aumento de 132,5%, conforme Tabela 14. Esse crescimento foi ocasionado pelo aumento de repasse de recursos para tratamento desse diagnóstico em 505,9% para Minas Gerais, 117,3% para São Paulo e 84,9% para Rio de Janeiro, exceto para Espírito Santo que houve diminuição em 75,9%.

5.2.4.4 Quanto ao medicamento

Em 2008, observa-se, de acordo com a Figura 10, que o maior gasto do Ministério da Saúde para a região Sudeste ocorreu para tratamento da AR com adalimumabe (41,5%), infliximabe (25,1%) e etanercepte (21,3%) enquanto que em 2009 predominou o adalimumabe (48,6%), seguido do tratamento com etanercepte (26,9%) e infliximabe (16,0%). No entanto, para o Espírito Santo, a União gastou mais com infliximabe (58,6%), no Rio de Janeiro com etanercepte (51,5%) e em Minas Gerais com infliximabe em 2008 (33,5%) e adalimumabe em 2009 (40,6%).

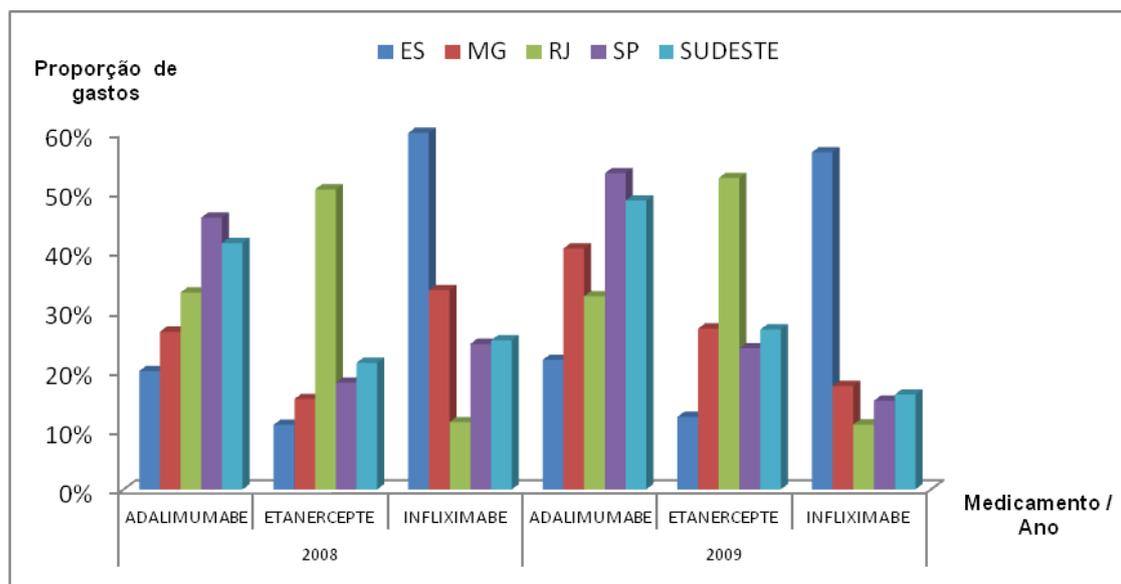


Figura 10 -Predomínio dos gastos do Ministério da Saúde, em porcentagem, com medicamentos anti-TNF α para artrite reumatoide, no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, em 2008 e 2009, na região Sudeste do país e pelos estados que a compõem, estratificado por medicamento

Enquanto houve crescimento dos gastos da União com tratamento farmacológico da AR, nessa região, de 88,9% para etanercepte, 75,4% para adalimumabe e 64,8% para metotrexato injetável, nota-se diminuição dos gastos em 7,3% para sulfassalazina, 4,8% para infliximabe e de -3,4% para ciclosporina. Todavia, destaca-se que houve aumento desses recursos ao Espírito Santo e Rio de Janeiro para infliximabe (8,4% e 30,8%, respectivamente) e sulfassalazina (0,8% e 12,6%, respectivamente).

Tabela 14 - Valor gasto pelo Ministério da Saúde, em reais, na região Sudeste do país, com medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, em 2008 e 2009, para artrite reumatoide, estratificado por gênero, faixa etária, CID-10 e medicamentos

Características	2008		2009		Proporção média	Crescimento 2008-2009
	Valor (R\$)	Proporção	Valor (R\$)	Proporção		
GÊNERO						
FEMININO	117.833.158	75,7%	174.787.562	75,0%	75,3%	48,3%
MASCULINO	37.877.722	24,3%	58.223.398	25,0%	24,7%	53,7%
FAIXA ETÁRIA(ANOS)						
18-19	635.115	0,4%	955.549	0,4%	0,4%	50,5%
20-29	9.876.573	6,3%	14.005.781	6,0%	6,2%	41,8%
30-39	22.437.648	14,4%	32.206.641	13,8%	14,1%	43,5%
40-49	37.222.253	23,9%	54.564.882	23,4%	23,7%	46,6%
50-59	46.052.248	29,6%	69.160.998	29,7%	29,6%	50,2%
60-69	28.029.775	18,0%	42.966.509	18,4%	18,2%	53,3%
70-79	9.991.231	6,4%	16.724.670	7,2%	6,8%	67,4%
80 OU MAIS	1.466.037	0,9%	2.425.930	1,0%	1,0%	65,5%
CID-10						
M05.0	48.071.670	30,9%	67.048.739	28,8%	29,8%	39,5%
M05.1	2.088.495	1,3%	2.601.600	1,1%	1,2%	24,6%
M05.2	247.182	0,2%	574.816	0,2%	0,2%	132,5%
M05.3	6.274.887	4,0%	10.310.113	4,4%	4,2%	64,3%
M05.8	50.352.032	32,3%	76.616.761	32,9%	32,6%	52,2%
M06.0	34.372.090	22,1%	55.815.416	24,0%	23,0%	62,4%
M06.8	14.304.524	9,2%	20.043.515	8,6%	8,9%	40,1%
MEDICAMENTO						
ADALIMUMABE	64.575.425	41,5%	113.295.066	48,6%	45,0%	75,4%
CICLOSPORINA	254.701	0,2%	246.127	0,1%	0,1%	-3,4%
CLOROQUINA	4.436	0,0%	5.085	0,0%	0,0%	14,6%
ETANERCEPTE	33.182.438	21,3%	62.687.615	26,9%	24,1%	88,9%
HIDROXICLOROQUINA	493.241	0,3%	557.705	0,2%	0,3%	13,1%
INFLIXIMABE	39.079.651	25,1%	37.204.016	16,0%	20,5%	-4,8%
LEFLUNOMIDA	17.584.305	11,3%	18.401.218	7,9%	9,6%	4,6%
METOTREXATO INJETÁVEL	161.857	0,1%	266.716	0,1%	0,1%	64,8%
SULFASSALAZINA	374.826	0,2%	347.412	0,1%	0,2%	-7,3%

5.2.5 Sul

A região Sul recebeu 11,0% do recurso empregado pela União, média dos dois anos, no qual Paraná contribuiu com 5,2%, Rio Grande do Sul com 2,8% e Santa Catarina com 3,0% deste recurso.

O estado que teve maior crescimento no aporte de recursos enviado pelo Ministério da Saúde à região Sul, de 2008 a 2009, foi o Rio Grande do Sul, com aumento de 84,9%, seguido do Paraná, com 78,4% e Santa Catarina, com 26,9%, conforme demonstrado na Tabela 15.

Tabela 15 –Valor gasto pelo Ministério da Saúde, em reais, na região Sul do país, para tratamento de artrite reumatoide com medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, em 2008 e 2009,estratificado por unidade federativa

Região/UF	2008		2009		Proporção média	Crescimento 2008-2009
	Valor (R\$)	Proporção*	Valor (R\$)	Proporção*		
PR	11.038.259	4,8%	19.687.364	5,6%	5,2%	78,4%
RS	5.795.036	2,5%	10.715.127	3,0%	2,8%	84,9%
SC	7.555.643	3,3%	9.587.595	2,7%	3,0%	26,9%
SUL	24.388.938	10,6%	39.990.086	11,4%	11,0%	64,6%

*A proporção refere-se aos gastos totais empregados pelo Ministério da Saúde para tratamento medicamentoso de pacientes com diagnóstico de artrite reumatoide no país, para 2008 e para 2009.

5.2.5.1 Quanto ao gênero

Do mesmo modo que nas demais regiões do país, o gênero feminino preponderou com 79,8% dos gastos da União com medicamentos do CEAF enviados para a região Sul para tratamento farmacológico de pacientes com AR. Esse predomínio dos gastos do gênero feminino variou entre 75,2% e 84,2% de acordo com o estado e ano analisados.

Houve maior crescimento dos gastos para a região Sul, e em todos estados que a compõem, com o gênero masculino do que o feminino, ao comparar 2008 e 2009 (73,1% e 61,8%, respectivamente).

5.2.5.2 Quanto à faixa etária

O Ministério da Saúde gastou mais com indivíduos na faixa etária de 50 a 59 anos em todos os estados da região Sul, exceto em Santa Catarina, em que predominou a faixa de 40 a 49 anos, em 2008. Cabe destacar que, apesar dos gastos com as faixas etárias entre 30 e 69 anos serem mais de 85% dos gastos nessa região, o maior crescimento ocorreu para as faixas de 18 a 19 anos (129,6%) e de 80 anos ou mais (125,4%).

Em relação ao expressivo aumento dos gastos na faixa dos 18 a 19 anos, cabe salientar que, Santa Catarina foi o estado que mais aumentou, percentualmente, o recurso recebido pelo Ministério da Saúde para essa faixa etária: 1.021%. Entretanto, o valor enviado ao estado do Paraná foi o maior responsável por esse aumento, contribuindo com mais de 60% (Figura 11).

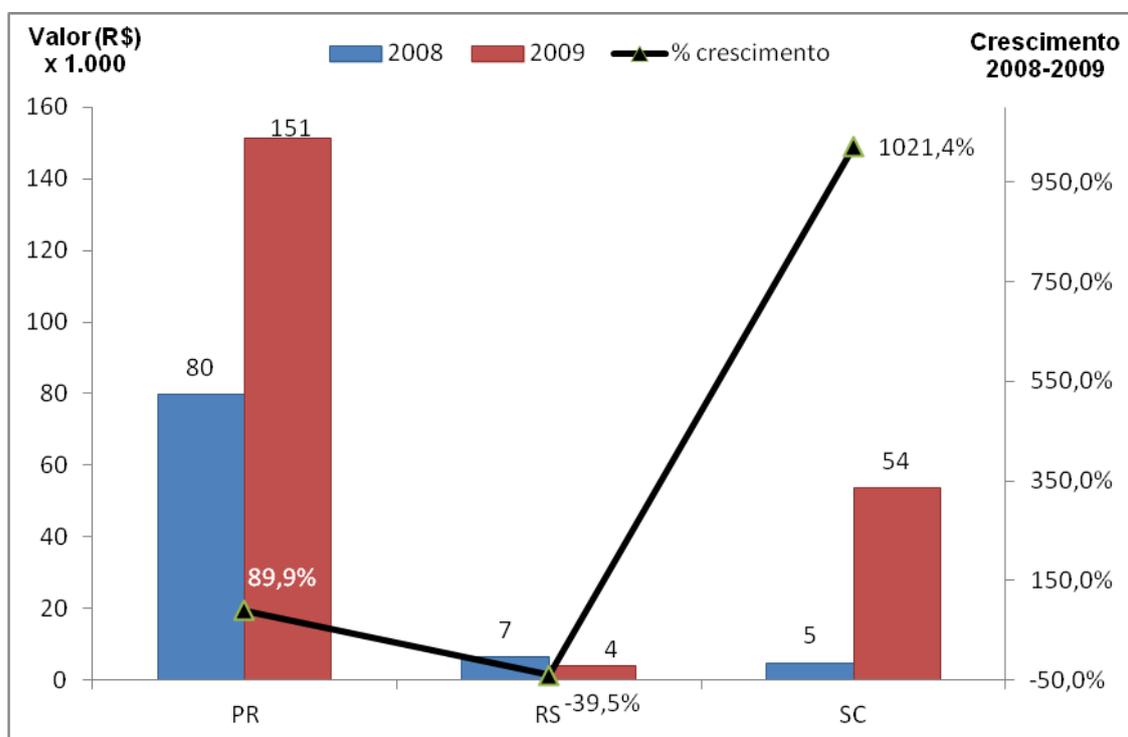


Figura 11 - Gastos do Ministério da Saúde com medicamentos para artrite reumatoide, no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, para a faixa etária de 18 a 19 anos, na região Sul do país, com respectivo percentual de crescimento dos gastos de 2008 para 2009

5.2.5.3 Quanto ao diagnóstico

Verifica-se mais gastos da União, na região Sul do país, para tratamento de indivíduos com diagnóstico de outras artrites reumatóides soropositivas, conforme classificação pela CID-10, os quais consumiram 47,3% dos recursos empregados nesta região. Porém, os valores enviados ao Rio Grande do Sul foram, predominantemente, utilizados para tratamento da Síndrome de Felty, cerca de 37%.

De modo geral, houve acréscimo dos recursos empregados pela União à região Sul, independente do subtipo de AR, com porcentual variando de 31,4% a 104,0% (para Síndrome de Felty e vasculite reumatóide, respectivamente). Apenas para o estado de Santa Catarina houve pequena diminuição dos recursos enviados para tratamento de indivíduos com diagnóstico de vasculite reumatóide, decréscimo de 0,2%.

5.2.5.4 Quanto ao medicamento

Aproximadamente, 45% dos recursos empregados pelo Ministério da Saúde para a região Sul do Brasil, em 2008, foram utilizados para tratamento da AR com infliximabe, seguido de adalimumabe, com 24,5%, e leflunomida, com 19,9%. Nesse ano, apenas os valores enviados ao Rio Grande do Sul foram gastos, predominantemente, com adalimumabe (44,4%).

Ao analisar os recursos destinados pelo Ministério da Saúde à região Sul, em 2009, salienta-se que 41% dos gastos foram utilizados no tratamento com adalimumabe, seguido de 25,7% para infliximabe e 17,8% para etanercepte. Esses dados podem ser observados na Tabela 16. Contudo, em Santa Catarina, a maior parte dos recursos enviados a esse estado foi empregado no tratamento com infliximabe (52,8%).

Os gastos com cloroquina, ciclosporina e metotrexato injetável totalizaram menos que 0,5% dos recursos gastos nos dois anos de estudo.

Nesta região, houve aumento dos gastos, de 2008 a 2009, para todos os medicamentos, exceto para o infliximabe, cujo gasto reduziu em 6,3%. Destaca-se na região Sul que o maior aumento dos gastos deu-se para tratamento com etanercepte, acréscimo de 275,5%, seguido do adalimumabe, com 174,4%.

Tabela 16 - Valor gasto pelo Ministério da Saúde, em reais, na região Sul do país, com medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, em 2008 e 2009, para artrite reumatoide, estratificado por gênero, faixa etária, CID-10 e medicamentos

Características	2008		2009		Proporção média	Crescimento 2008-2009
	Valor (R\$)	Proporção	Valor (R\$)	Proporção		
GÊNERO						
FEMININO	19.604.532	80,4%	31.710.542	79,3%	79,8%	61,8%
MASCULINO	4.784.406	19,6%	8.279.544	20,7%	20,2%	73,1%
FAIXA ETÁRIA (ANOS)						
18-19	90.948	0,4%	208.838	0,5%	0,4%	129,6%
20-29	1.824.749	7,5%	2.661.391	6,7%	7,1%	45,8%
30-39	3.390.088	13,9%	5.363.027	13,4%	13,7%	58,2%
40-49	6.481.656	26,6%	9.894.230	24,7%	25,7%	52,6%
50-59	7.349.406	30,1%	11.850.816	29,6%	29,9%	61,2%
60-69	3.910.958	16,0%	7.405.182	18,5%	17,3%	89,3%
70-79	1.164.926	4,8%	2.209.460	5,5%	5,2%	89,7%
80 OU MAIS	176.207	0,7%	397.142	1,0%	0,9%	125,4%
CID-10						
M05.0	5.535.566	22,7%	7.276.038	18,2%	20,4%	31,4%
M05.1	79.899	0,3%	162.968	0,4%	0,4%	104,0%
M05.2	87.057	0,4%	146.749	0,4%	0,4%	68,6%
M05.3	576.493	2,4%	943.200	2,4%	2,4%	63,6%
M05.8	11.557.252	47,4%	18.884.738	47,2%	47,3%	63,4%
M06.0	3.805.552	15,6%	7.292.447	18,2%	16,9%	91,6%
M06.8	2.747.119	11,3%	5.283.946	13,2%	12,2%	92,3%
MEDICAMENTO						
ADALIMUMABE	5.975.388	24,5%	16.393.641	41,0%	32,7%	174,4%
CICLOSPORINA	75.235	0,3%	105.870	0,3%	0,3%	40,7%
CLOROQUINA	10.220	0,0%	12.280	0,0%	0,0%	20,2%
ETANERCEPTE	1.898.103	7,8%	7.127.999	17,8%	12,8%	275,5%
HIDROXICLOROQUINA	370.940	1,5%	411.627	1,0%	1,3%	11,0%
INFLIXIMABE	10.943.207	44,9%	10.259.153	25,7%	35,3%	-6,3%
LEFLUNOMIDA	4.845.934	19,9%	5.336.072	13,3%	16,6%	10,1%
METOTREXATO INJETÁVEL	18.102	0,1%	51.966	0,1%	0,1%	187,1%
SULFASSALAZINA	251.809	1,0%	291.478	0,7%	0,9%	15,8%

6. *DISCUSSÃO*

6. DISCUSSÃO

Nos últimos anos, a evolução dos gastos com a saúde e, especificamente, com os medicamentos, tem preocupado os governos da maioria dos países. Quando o gasto total em saúde é desagregado por elementos de despesa, observa-se que os medicamentos são responsáveis por parcela considerável desse valor e constituem o componente que tem contribuído em maior grau para esse incremento. O aumento significativo do gasto do Ministério da Saúde com medicamentos, sobretudo medicamentos do CEAR, no período de 2002 a 2007, corrobora, expressivamente, com o aumento dos gastos em medicamentos no mundo, especialmente na última década (139). Neste estudo também foi possível verificar um crescimento de 52,3% dos gastos do Ministério da Saúde com medicamentos para tratamento da AR, de 2008 a 2009, aumento de 3,7 vezes quando comparado com o crescimento global de gastos com o CEAR, nesse período (13).

Ao comparar o gasto com medicamentos para AR em relação ao gasto global da União nesse Componente, em 2008, verifica-se que 13,8% dos recursos repassados aos Estados foram utilizados para tratamento dessa doença. Essa contribuição de recursos para o tratamento da AR nesse Componente é semelhante ao estudo realizado por Carias et al. (2011) (14) que observou uma participação de 10,4% (R\$ 147.232.846,74) dos gastos do Ministério da Saúde com medicamentos para AR, no âmbito do CEAR, em 2007, sendo a quarta doença em gastos. Ao analisar a evolução de gastos do Ministério da Saúde para tratamento da AR, a partir do estudo de Carias et al. (2011), observa-se que houve aumento 56,9% no período de 2007 a 2008, valor semelhante ao crescimento de 2008 a 2009.

Este estudo analisa os gastos do Ministério da Saúde, sem incluir a contrapartida estadual para o financiamento desses medicamentos, no âmbito do CEAR. Levantamento realizado pelo Ministério da Saúde, a partir das informações de gastos nos estados, revelou que a participação estadual no financiamento desse Componente, em 2008, foi de 8,12% dos gastos totais, mas considerando apenas os medicamentos cofinanciados, foi de 11%.

Ao comparar o gasto global (União, estados e Distrito Federal) com o adalimumabe em 2008, R\$ 105.144.217,63, com o valor encontrado no presente estudo, R\$ 85.465.263,00, evidencia-se que os estados participaram com 18,7% no cofinanciamento para esse medicamento. Ao simular a mesma análise de gastos com etanercepte, cujo valor global foi de R\$ 71.678.106,36, a contrapartida estadual representou 40,4% do valor financiado (13). Para os demais medicamentos, não foi possível realizar essa análise, já que estão padronizados para outras doenças e as informações disponíveis sobre os gastos globais não estão estratificados por agravo.

A contrapartida maior dos estados para o cofinanciamento do adalimumabe e etanercepte, provavelmente, ocorreu pela forma que o Ministério da Saúde financiou o adalimumabe, etanercepte e infliximabe, de 2006 a 2009, ou seja, pela definição de um mesmo valor para tratamento mensal. Como tais medicamentos pertencem à mesma linha de tratamento da AR, segundo o PCDT, e não há evidências que um seja superior ao outro, o Ministério da Saúde definiu o valor do tratamento mensal, considerando o gasto do menor tratamento que, na época, era com adalimumabe (122-124). Assim, independentemente do anti-TNF α utilizado, o Ministério repassava um valor fixo. Nos estados em que havia predomínio de consumo do etanercepte ou infliximabe, as Secretarias Estaduais de Saúde arcaram com o valor excedente.

Como este estudo caracteriza os gastos do Ministério da Saúde com medicamentos do CEAF para AR, a partir de um valor fixo por medicamento, designado em Portaria, cabe destacar que esses medicamentos sofreram mudanças nesse valor durante o período de 2008 a 2009, por meio das Portarias GM/MS 1.869/2008 e 106/2009 (123, 124). Essas Portarias reduziram o valor unitário dos anti-TNF α , hidroxicloroquina, leflunomida e sulfassalazina, conforme demonstrado na Tabela 2. Ao comparar essa redução do valor unitário com o crescimento dos gastos desses medicamentos para tratamento da AR, nota-se que essa redução não foi suficiente para diminuir os gastos com todos os medicamentos, à exceção da sulfassalazina. A sulfassalazina teve uma redução de 17,1% no valor unitário financiado pelo Ministério da Saúde, mas obteve diminuição de apenas 3,3% dos gastos totais no tratamento da AR, ao comparar 2008 e 2009.

A AR, por ser uma doença crônica e prevalente com consequências diretas sobre a qualidade de vida do indivíduo, apresenta significativo impacto econômico à sociedade. Essas características exigem, por parte dos gestores de saúde, a alocação de recursos substanciais para o adequado atendimento das necessidades dos pacientes com diagnóstico da doença (6, 10). Nesse aspecto, este estudo é pioneiro em descrever os gastos do Ministério da Saúde com medicamentos do CEAF para AR, em nível nacional, estratificados por medicamento, CID-10, faixa etária, gênero e Unidade da Federação, no período de 2008 e 2009.

Verifica-se que houve mais gasto do Ministério da Saúde para tratamento da AR em mulheres, independentemente da faixa etária, CID-10, Unidade Federativa ou medicamento utilizado, ao analisar conjuntamente os gastos de 2008 e 2009, excetuando-se para a faixa etária de 18-19 anos, em 2008. Apesar deste estudo não apresentar informações relativas ao número de indivíduos tratados, essa proporção de gastos é compatível com a prevalência três vezes maior em mulheres (4). Todavia, entre os estudos nacionais encontrados, nota-se uma proporção ainda maior de mulheres. Senna et al. (2004) (24), ao avaliarem a prevalência de doenças reumáticas por amostragem probabilística, em um município de Minas Gerais, encontraram uma prevalência de AR de 0,46%, com uma razão de 1 homem a cada 13 mulheres. Contudo, há de se destacar que esse estudo considerou dados epidemiológicos de um município, não podendo ser extrapolado em nível nacional.

Um estudo descritivo, que caracterizou indivíduos com diagnóstico de AR, a partir do prontuário de pacientes atendidos em serviços de referência no estado de São Paulo, demonstrou uma razão de 1 homem a cada 6 mulheres (25). As avaliações econômicas nacionais encontradas não estratificaram os custos diretos do tratamento da AR por gênero, no entanto, nota-se também uma relação maior do gênero feminino nas amostras utilizadas. Nas populações dos estudos de Chermontet al. (2008) (9) e Azevedo et al. (2008) (8) havia uma relação dos gêneros feminino/masculino de 11:1 enquanto na de Bagatini (2010) (10) foi de 9:1.

Um dos fatores que pode interferir e explicar a elevada relação entre gênero feminino sobre o masculino nesses estudos é em relação à escolha da

população estudada. À exceção do estudo de Senna et al. (2004), os demais estudos realizaram a seleção da população por conveniência, e analisaram os indivíduos atendidos em um serviço de saúde. Extrapolar os resultados para a população em geral pode resultar em interpretações tendenciosas, principalmente devido ao perfil de acesso aos serviços de saúde. Travassos et al. (2002) e Ribeiro et al. (2006), ao utilizarem os dados da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios, de 1998 e 2003, respectivamente, evidenciaram que mulheres utilizam mais os serviços de saúde, inclusive no SUS, mesmo quando controlado o efeito da restrição de atividades por motivo de saúde (140, 141). Uma coorte histórica de pacientes atendidos no CEAf, de 2000 a 2004, por meio de *linkage* determinístico-probabilístico, revelou que as mulheres representaram 63,5% da população atendida (17).

O presente estudo evidenciou que os gastos do Ministério da Saúde, tanto em 2008 quanto em 2009, predominaram para o tratamento farmacológico de indivíduos com diagnóstico de AR que estavam na faixa etária de 50 a 59 anos (28,9%), seguida da faixa de 40 a 49 (24,3%) e de 60 a 69 anos (17,4%), sendo que o valor empregado diminuiu à medida que a idade se afasta dessas faixas etárias. Esse predomínio ocorreu para todas as Unidades Federativas, exceto para o Amapá, que foi o único estado do país cujo valor repassado pela União preponderou para a faixa etária de 20 a 29, em 2009, e para Tocantins, em 2008, e Roraima, em 2009, para a faixa etária de 30 a 39 anos. Como a AR torna-se mais incidente nas faixas etárias de 40 a 65 anos de idade, é de se esperar que haja mais indivíduos com a doença nessas faixas etárias e, conseqüentemente, maior gasto (3, 4, 19). Não há como afirmar se houve mais indivíduos nessas faixas etárias ou se eles utilizam mais associações medicamentosas e doses maiores e, por isso, representam um gasto mais elevado. Contudo, considerando que a posologia desses medicamentos não possui grande variação, principalmente os anti-TNF α , e os principais consensos nacionais não diferenciam a terapia combinada por faixa etária, a hipótese mais plausível é que a primeira prerrogativa seja a mais adequada. Interessante ressaltar que para essa variável, há concordância com os demais estudos nacionais, mencionados anteriormente. O estudo de prevalência de Senna et al. (2004) (24) encontrou maior proporção de indivíduos entre as faixas etárias de 55 a 74 anos (42,8%), seguida das faixas

etárias entre 35 a 54 anos (35,7%), 16 a 34 anos (14,3%) e 75 a 92 anos (7,2%). Ao comparar essas proporções com a proporção de gastos deste estudo, observa-se semelhança das faixas etárias preponderantes. Demais estudos nacionais, não epidemiológicos, também evidenciaram uma média de idade de indivíduos com diagnóstico de AR que variou de 46 a 57 anos (8-10, 18, 25). Este estudo também encontrou resultados semelhantes à análise de Acurcio et al. (2009), ao caracterizar a população atendida no CEAF, de 2000 a 2004, por meio de *linkage* determinístico-probabilístico, que encontrou mais de 45% dos indivíduos entre faixa etária de 40 a 60 anos (17). Todavia, nessas avaliações comparativas deve-se considerar as diferentes formas diagnósticas, suas características e custos, além de aspectos relacionados ao acesso a medicamentos, aos métodos empregados e suas validades externas (18).

Este estudo verificou que houve maior valor empregado pelo Ministério da Saúde para tratamento de pacientes com diagnóstico, segundo a CID-10, de outras artrites reumatóides soro-positivas (M05.8), seguido de Síndrome de Felty (M05.0) e artrite reumatóide soro-negativa (M06.0). O tratamento para esses subtipos de classificação da AR contribuíram com R\$ 196.925.376,00 (85,2%) em 2008 e R\$ 302.152.655,00 (85,9%) em 2009, cujos gastos preponderaram para todos os estados, exceto em Roraima e Piauí, em 2008, e Alagoas e Pará, em 2008 e 2009. Não foram encontrados estudos de avaliação econômica que estratificassem os indivíduos segundo a classificação da CID-10. A única avaliação econômica nacional que mencionou a classificação pela CID-10 foi o estudo de Bagatini (2010), ao selecionar sua população por meio dos pacientes atendidos no CEAF com o diagnóstico de M05 e M06. No entanto, os dados disponíveis não estão estratificados pelos subtipos da AR.

No entanto, destaca-se que os gastos da União para tratamento de indivíduos classificados pela CID-10 com Síndrome de Felty totalizaram R\$ 68.106.281,00 em 2008 e R\$ 96.566.264,00 em 2009, sendo o segundo código da CID-10 em que houve maior valor repassado aos estados. Além do mais, o gasto para indivíduos com esse diagnóstico predominou, em ambos os anos, na região Nordeste e para os estados do Acre, Ceará, Mato Grosso, São Paulo e Sergipe, e o tratamento com adalimumabe. A síndrome de Felty é caracterizada pela tríade de diagnóstico de AR, esplenomegalia e neutropenia. Acomete cerca

de 1 a 3% dos indivíduos com diagnóstico de AR ocorrendo, geralmente, em uma fase mais tardia de uma AR destrutiva. Os pacientes com síndrome de Felty apresentam manifestações extra-articulares exuberantes como nódulos subcutâneos, úlceras de membros inferiores, linfadenopatia, vasculites e neuropatia periférica, em que podem ser encontrados altos títulos de FR. A doença apresenta mau prognóstico com taxa de mortalidade de 25% após cinco anos de confirmação do diagnóstico devido à infecções bacterianas e sepse (142, 143, 144). Dessa forma, considerando a baixa prevalência da doença e o grande aporte de recursos financiados pelo Ministério da Saúde para tratamento dessa síndrome, informações mais precisas são necessárias para apurar esse comportamento. A hipótese mais provável para explicar esse achado seja o preenchimento incorreto do código da doença pela CID-10.

Ao contrário de grande parte das Políticas Nacionais de Saúde, o CEAF não apresenta teto financeiro que limite o financiamento pelo Ministério da Saúde. Esse repasse é realizado de acordo as informações repassadas pelos estados à União, pelo SIA/SUS. A demanda do cidadão é que determina o valor gasto com os medicamentos desse Componente (14). Desse modo, o gasto do Ministério da Saúde com medicamentos do CEAF é diretamente proporcional à demanda atendida nos estados. Essa demanda pode estar diretamente associada, em cada região do país, à população residente, à acessibilidade a médicos especialistas para diagnóstico precoce da doença e à facilidade de obtenção do medicamento no SUS.

Ao analisar a proporção de gastos, por região do país, nota-se que a região Sudeste recebeu mais de 66% dos recursos empregados pela União, para tratamento farmacológico de indivíduos com diagnóstico de AR, seguido de Nordeste, Sul, Centro-Oeste e Norte. Ao comparar esses resultados com o Censo Demográfico, realizado em 2010, nota-se que as regiões do país que tiveram mais indivíduos, com 18 anos ou mais, foram as que obtiveram, proporcionalmente, mais recursos do Ministério da Saúde (145).

A falta de médicos especialistas para diagnóstico precoce e correto e acompanhamento de indivíduos com AR é outro fator que influencia o acesso ao medicamento e, conseqüentemente, implica nos gastos do Ministério da Saúde

(146, 147). Estudo epidemiológico ecológico nacional sobre a demografia médica, realizado pelos Conselhos Federal de Medicina e Regional de Medicina de São Paulo, identificou 1.243 reumatologistas distribuídos no país, dos quais 57% estão concentrados na região Sudeste, 18% no Sul, 15% no Nordeste, 8% no Centro-Oeste e 3% no Norte (148). Essa proporção de concentração de médicos especialistas também vai ao encontro da caracterização de gastos com medicamentos deste estudo.

Outro fator importante para acesso da população aos medicamentos para tratamento da AR, no âmbito do SUS, refere-se à estruturação dos serviços em saúde que disponibilizam os medicamentos padronizados no CEAF. Considerando que a execução desse Componente, bem como a estruturação dos serviços ofertados à população, é de responsabilidade dos gestores estaduais, em locais cuja rede de serviços está descentralizada, há maior facilidade do paciente em adquirir seu medicamento (149).

Desse modo, estados que possuem maior população e melhor estrutura assistencial à saúde, conseqüentemente, apresentam maior número de casos diagnosticados e melhor acesso aos medicamentos, principalmente se os estabelecimentos de saúde que dispõem desses medicamentos estão descentralizados em demais regiões dos Estados (18, 149). Tal fato pode explicar a maior concentração de valor repassado à região Sudeste. Acúrcio et al. (2009) (17) e Brandão et al. (2011) (18) também evidenciaram a região Sudeste como a região com maior número de pacientes e a maior detentora dos gastos médios do CEAF, de 2000 a 2004. Entretanto, a região Nordeste, apontada como a segunda região com maior número de pacientes, apresentou o menor gasto médio, indo de encontro ao presente estudo, em que aparece como a segunda região em valor gasto. Diferenças relativas ao tipo de estudo, metodologia e anos estudados podem explicar essas diferenças. Carias et al. (2007) também identificaram a região Sudeste como o local com maior valor gasto *per capita* transferidos pela União para medicamentos desse Componente, de 2000 a 2007, e a Norte como a de menor, dado coincidente com o presente estudo (14).

Em relação à proporção de gastos por Unidade Federativa, o estado de São Paulo recebeu, aproximadamente, 50% dos recursos enviados pela União para financiamento de medicamentos indicados para AR, em ambos os anos

estudados, seguido de Rio de Janeiro (7,6%), Minas Gerais (7,1%) e Paraná (5,2%), enquanto Amapá recebeu menos de 0,1% e Rondônia, Roraima e Acre receberam 0,1%, cada. Ao comparar com levantamento realizado pelo Ministério da Saúde, sobre os recursos financeiros transferidos aos estados para cofinanciamento do CEAF, em 2008, verifica-se que 45% do valor foi para São Paulo, seguido de 9,8% para Minas Gerais, 5,6% ao Paraná e 5,4% Rio de Janeiro. Essa análise comparativa demonstra a mesma concentração de gastos do Ministério da Saúde por unidade federativa, seja pelo valor global do CEAF, ou quando estratificado para AR. Não há informações sobre os repasses enviados pelo Ministério da Saúde para cofinanciamento desse Componente aos estados da região Norte, à exceção de Roraima, que foi o estado que empregou menos recursos, 0,04% em 2008 (13). Neste estudo, apesar de Roraima não ser o estado que menos recebeu os recursos, porcentualmente, esteve próximo ao Amapá.

Ressalta-se que, nas regiões cujo acesso ao diagnóstico ou ao tratamento é cerceado, há sérias implicações ao indivíduo com diagnóstico de AR, pois tratá-lo precocemente melhora o prognóstico da doença e reduz as comorbidades. Uma metanálise demonstrou que indivíduos tratados com MMCD tiveram melhora radiológica das lesões, em cerca de 33%, do que indivíduos que iniciaram o tratamento após nove meses do diagnóstico (58). Evidências indicam redução do risco de eventos cardiovasculares gerais, infarto do miocárdio e acidente vascular encefálico em indivíduos que são tratados com anti-TNF α ou metotrexato (68, 69).

O maior gasto global do Ministério da Saúde para indivíduos com diagnóstico de AR foi para o tratamento com adalimumabe, em ambos os anos analisados por este estudo, totalizando cerca de 40% do valor repassado aos estados. Esse predomínio ocorreu, para todos os subtipos de AR, segundo a CID-10, faixas etárias e gêneros, exceto, em 2008, na faixa entre 20 a 29 anos, e no gênero masculino, quando o maior valor empregado foi para o infliximabe. Como o valor de tratamento financiado pelo Ministério da Saúde para os anti-TNF α era o mesmo para todos, independentemente das variações do valor cofinanciado entre 2008 e 2009, e considerando que possuem uma posologia fixa, provavelmente houve mais pacientes tratados com o adalimumabe do que com os demais.

A predominância do valor gasto no tratamento com adalimumabe, em termos de gasto total, mostra consonância com demais estudos (10, 150). Não foram encontrados artigos que avaliassem o perfil do uso de medicamentos para AR com a estratificação das variáveis deste estudo. A avaliação econômica realizada por Bagatini (2010) que estudou pacientes com diagnóstico de AR atendidos no CEAF, demonstrou que o adalimumabe foi o principal responsável pelos custos do tratamento medicamentoso (44,2% do custo total), seja ele adquirido pelo SUS ou por via judicial (10). Estudo descritivo de 827 ações ajuizadas em Minas Gerais, de 2005 a 2006, mostrou que 23,1% desses pedidos eram relativos ao tratamento da artrite reumatoide, no qual predominou o pedido de adalimumabe, seguido do etanercepte(147).

No caso de tratamento de indivíduos do gênero masculino e para o recurso enviado aos estados de Alagoas, Goiás, Minas Gerais, Pará, Paraná e Rondônia, nota-se que houve maior gasto da União para tratamento da AR com infliximabe em 2008 mas maior gasto com adalimumabe, em 2009. O infliximabe foi registrado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária em 2000 e incorporado no CEAF em 2002 enquanto que o adalimumabe foi registrado em 2003 com incorporação nesse Componente em 2006. Considerando que o valor financiado pelo Ministério da Saúde para os medicamentos da classe dos anti-TNF α era igual e a posologia dessa classe de medicamentos não possui variação, estima-se que houve substituição de indicação de uso do infliximabe para adalimumabe, principalmente pelo fato de que o adalimumabe possui maior comodidade posológica ao ser administrado de forma subcutânea, ao invés da administração intravenosa do infliximabe. O etanercepte foi incorporado no CEAF concomitantemente com o adalimumabe e também possui administração subcutânea, porém não houve a mesma proporção de substituição de uso, à exceção do recurso repassado ao estado do Amazonas (101, 120, 122, 151).

Este estudo observou que os medicamentos anti-TNF α corresponderam a 86,1% do valor total repassado pelo Ministério da Saúde aos Estados em 2008 e a 90,4% em 2009. À exceção desses medicamentos e da leflunomida, os demais medicamentos representaram 1,1% do valor total gasto em 2008 e 0,8% em 2009. A grande diferença entre os preços unitários de cada medicamento, como, por exemplo, demonstrado na Tabela 2, pode justificar esta maior concentração de

gastos com os anti-TNF α . Ao analisar o estudo de Bagatini (2010), estratificando apenas nos indivíduos que utilizaram medicamentos do CEAF e na proporção dos custos diretos médicos advindos da aquisição de medicamentos, verifica-se que os anti-TNF α foram responsáveis por 92,5% dos custos, seguido de 7,5% da leflunomida. Observa-se analogia quanto à proporção de gastos do Ministério da Saúde, embora haja limitações quanto a essa comparação, principalmente pela metodologia e perspectivas utilizadas nesses estudos.

Nesse aspecto, considerando o grande aporte de recursos empregados pelo SUS para financiamento desses medicamentos biológicos, torna-se imperioso o seguimento de um correto escalonamento terapêutico, visando tanto à racionalidade medicamentosa e efetividade do tratamento quanto à otimização do orçamento público em saúde. Estudo nacional de custo-efetividade de medicamentos para AR revelou que a estratégia mais custo-efetiva é a monoterapia com metotrexato, seguido pelo escalonamento com os MMCD e, somente, após, o uso de medicamentos biológicos. A relação menos custo-efetiva foi a que utilizou como tratamento inicial o infliximabe com metotrexato (113). Apesar dos medicamentos anti-TNF α estarem na mesma linha de tratamento, Vensonet al. (2011) ao realizar estudo de custo-utilidade, na perspectiva do SUS, demonstraram que o adalimumabe apresentou melhor relação custo-utilidade do que etanercepte e infliximabe no tratamento da AR. Ao realizar análise de sensibilidade, os autores verificaram resultados semelhantes para o adalimumabe e etanercepte, os quais apresentaram melhor relação custo-utilidade do que o infliximabe. Nessa análise, o preço dos medicamentos foi o principal fator que influenciou a relação entre o custo e a utilidade (114). Nesse contexto, estratégias que visem minimizar o impacto financeiro desses medicamentos, para que não haja prejuízos a outras áreas da saúde pública, também são ações de fundamental importância (14). Desse modo, em 2010, o Ministério da Saúde realizou a compra centralizada dos anti-TNF α , com resultados extremamente favoráveis à otimização dos recursos, na ordem de R\$ 80 milhões/ano (13).

As avaliações econômicas em saúde, como as avaliações de custo-efetividade e custo-utilidade buscam analisar se os benefícios incorporados pelas novas tecnologias compensam seus custos adicionais. Nesse sentido, estudos de gastos, como o presente trabalho, são úteis para caracterizar os gastos e

estabelecer quais grupos de doenças deverão ser foco de avaliação. Doenças que apresentam elevado gasto médio individual, para as quais existem diferentes estratégias terapêuticas, devem ser alvos prioritários de avaliação. Ademais, os resultados apresentados poderão servir de subsídio na composição dos custos para diferentes avaliações econômicas (18).

Os resultados deste estudo contribuem para o entendimento da magnitude do tema em nível nacional, ao mostrar os gastos com medicamentos para AR a partir de diferenças regionais e do perfil dos indivíduos tratados. Considerando o elevado recurso orçamentário empregado no SUS para assistência terapêutica a esta doença, espera-se que estudos adicionais abordem tal tema a partir de informações centradas no indivíduo, visando estabelecer informações mais precisas dos fatores que contribuem para grande absorção dos recursos pela região Sudeste, pelos pacientes do gênero feminino e na faixa etária de 40-59 anos, pelo predomínio do diagnóstico, segundo a CID-10, de outras artrites reumatóides soropositivas, Síndrome de Felty e artrite reumatóide soronegativa, além do considerável gasto com adalimumabe.

Uma das principais limitações deste estudo refere-se à própria consistência dos dados, visto que se baseou em um banco de dados secundário. Foram encontrados dados discrepantes no SIA/SUS, como medicamentos não indicados para tratamento da AR e idade do indivíduo de 998 anos, que foram excluídos antes da análise. A verificação da incongruência dos dados nesse sistema de informações, particularmente, dados sobre os medicamentos do CEAF, também foi evidenciada por Brandão et al (2011) (18).

Salienta-se que os dados devem ser interpretados com cautela nos casos em que houve grande variação do percentual de gastos, ao comparar os valores repassados pelo Ministério da Saúde aos estados em 2008 e 2009. Essa variação ocorreu com mais frequência ao estratificar os gastos por mais de três variáveis, como na Tabela 11, visto que se aproxima dos gastos por procedimento aprovado por indivíduo. Nesses casos uma pequena variação absoluta representa uma variação percentual significativa, pois a simples substituição de tratamento com leflunomida para um anti-TNF α para um paciente acarreta em variação de mais de 650% dos gastos. Para uma interpretação quantitativa satisfatória dos dados,

seria necessário analisar os valores absolutos conjuntamente com suas respectivas variações percentuais.

Outra limitação refere-se ao desconhecimento do número de indivíduos tratados. Isso se deve ao fato de a APAC apresentar caráter contábil, sendo focada no medicamento e não no indivíduo. Desta forma, indivíduos em uso contínuo de medicamentos podem ter inúmeras APAC, dificultando a análise de suas características individuais, assim como a identificação de sua trajetória no CEAF (18). Mesmo com essa limitação dos dados e, conseqüentemente, deste estudo, os dados e a análise apresentada não são invalidados, pois permitem indicar o sentido e a dimensão geral de algumas categorias de gasto com medicamentos para AR em nível nacional.

7. CONCLUSÃO

7. CONCLUSÃO

- O Ministério da Saúde gastou para tratamento da artrite reumatoide, com medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, R\$ 238.047.931,00 em 2008, e R\$ 351.872.288,00 em 2009. Houve um aumento 52,3% nos gastos nesse período.
- O maior gasto do Ministério da Saúde para indivíduos com diagnóstico de artrite reumatoide foi para o tratamento com medicamentos biológicos, da classe anti-Fator de Necrose Tumoral α . O valor gasto com essa classe de medicamentos correspondeu a 86,1% e a 90,4% do valor empregado em 2008 e 2009, respectivamente.
- Houve maior gasto da União com o tratamento com adalimumabe, em ambos os anos deste estudo, totalizando 41,0% do valor repassado aos estados.
- Os recursos empregados para tratamento com adalimumabe predominaram, em relação aos demais medicamentos, em todos os subtipos de artrite reumatoide, faixas etárias e gêneros, exceto, em 2008, na faixa entre 20 a 29 anos, e no gênero masculino, quando o maior valor empregado foi para o infliximabe.
- Em relação aos gastos com medicamentos modificadores do curso da doença, esses representaram 1,1% do valor total gasto em 2008 e 0,8% em 2009 à exceção da leflunomida, que concentrou 12,8% dos gastos, em 2008, e 8,8% em 2009.
- A região Sudeste do país recebeu 66,8% do valor total repassado pela União para financiamento dos medicamentos indicados para artrite reumatoide, seguida das regiões Nordeste (12,3%), Sul (11,0%), Centro-Oeste (8,2%) e Norte (1,7%). Contudo a região Norte foi a que mais obteve crescimento do valor repassado (84,4%) entre 2008 e 2009.
- Observou-se que o Estado de São Paulo recebeu 50,0% dos recursos enviados pela União para financiamento de medicamentos indicados para artrite reumatoide, em ambos os anos estudados, seguido de Rio de

Janeiro (7,6%), Minas Gerais (7,1%) e Paraná (5,2%). Os estados que menos receberam esse recurso foram Amapá, com menos de 0,1%, e Rondônia, Roraima e Acre, com 0,1%, cada.

- Os gastos do Ministério da Saúde, independentemente do medicamento utilizado no tratamento da artrite reumatoide, em 2008 e 2009, predominaram em indivíduos que estavam na faixa etária de 50 a 59 anos (28,9%), seguida da faixa de 40 a 49 (24,3%) e de 60 a 69 anos (17,4%), sendo que o valor empregado diminuiu à medida que a idade se afasta dessas faixas etárias.
- Houve mais gastos do Ministério da Saúde para tratamento da artrite reumatoide em mulheres, 74,7% do valor repassado aos estados, cujos gastos predominaram em todos os subtipos de artrite reumatoide, de acordo com a CID-10, região do país, medicamento utilizado e faixa etária, exceto para a faixa etária de 18 a 19 anos, em 2008. Entretanto o maior crescimento de um ano para outro foi para o tratamento de pacientes do gênero masculino, 58,7% contra 50,2% do gênero feminino.
- O Ministério da Saúde gastou mais com medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, para tratamento de pacientes com diagnóstico, de acordo com a classificação pela CID-10, de outras artrites reumatoides soro-positivas (M05.8), Síndrome de Felty (M05.0) e artrite reumatoide soro-negativa (M06.0), que concentraram 85,2% do recurso empregado em 2008, e 85,9% em 2009.
- O tratamento de pacientes com o diagnóstico, pela classificação da CID-10, de vasculite reumatoide (M05.2) representou 0,2% do total de recursos empregados em 2008 e 2009, porém apresentou o maior aumento, aproximadamente 127%, de um ano para outro.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

1. Mota LMH, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Fronza LSR, Bertolo MB, et al. Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia 2011 para o diagnóstico e avaliação inicial da artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol.* 2011; 51(3): 199-219.
2. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010 Sep; 62(9): 2569-81.
3. Symmons D, Mathers C, Pflieger B; Organização Mundial da Saúde. The global burden of rheumatoid arthritis in the year 2000. In. Geneva: Organização Mundial da Saúde; 2003.
4. Bértolo M, Brenol CV, Schainberg CG, Neubarth F, Lima FAC, Laurindo IM, et al. Consenso Brasileiro de Doenças Reumáticas: Atualização do Consenso Brasileiro no Diagnóstico e Tratamento da Artrite Reumatoide. *Temas de Reumatologia Clínica.* 2009 Mar; 10(1): 6-14.
5. Lundkvist J, Kastang F, Kobelt G. The burden of rheumatoid arthritis and access to treatment: health burden and costs. *Eur J Health Econ.* 2008 Jan; 8 Suppl 2: S49-60.
6. Kvien TK. Epidemiology and burden of illness of rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics.* 2004; 22(2 Suppl 1): 1-12.
7. Cooper NJ. Economic burden of rheumatoid arthritis: a systematic review. *Rheumatology (Oxford).* 2000 Jan; 39(1): 28-33.
8. Azevedo ABd, Ferraz MB, Ciconelli RM. Indirect costs of rheumatoid arthritis in Brazil. *Value Health.* 2008 Sep-Oct; 11(5): 869-77.
9. Chermont GC, Kowalski SC, Ciconelli RM, Ferraz MB. Resource utilization and the cost of rheumatoid arthritis in Brazil. *Clin Exp Rheumatol.* 2008 Jan-Feb; 26(1): 24-31.

10. Bagatini F. Estimativa dos custos relacionados à artrite reumatoide em pacientes atendidos por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica/MS na Farmácia Escola UFSC/PMF, 2008-2010 [dissertação]. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Farmácia; 2010.
11. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria nº 66 de 06 de novembro de 2006. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas –Artrite Reumatoide. Diário Oficial da União. Brasília, 01 nov 2006; Seção 1.
12. Ministério da Saúde. Portaria nº 2981 de 26 de novembro de 2009. Aprova o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. Diário Oficial da União. 30 nov 2009; Seção 1.
13. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Da excepcionalidade às linhas de cuidado: o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2010; p.- 37-65, 144-49, 205.
14. Carias CM, Vieira FS, Giordano CV, Zucchi P. Medicamentos de dispensação excepcional: histórico e gastos do Ministério da Saúde do Brasil. Rev Saúde Pública. 2011; 45: 233-40.
15. Beltrame A. Ampliação do acesso a medicamentos de alto custo: uma análise da política brasileira. [dissertação]. Rio de Janeiro: Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Medicina Social; 2002.
16. Silva R. Medicamentos excepcionais no âmbito da assistência farmacêutica no Brasil [dissertação]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública; 2000.
17. Acurcio FdA, Brandão CMR, Guerra Júnior AA, Cherchiglia ML, Andrade IG, Almeida AM, et al. Perfil demográfico e epidemiológico dos usuários de medicamentos de alto custo no Sistema Único de Saúde. R. Bras. Est. Pop. 2009; 26: 263-82.
18. Brandao CM, Guerra AA, Jr., Cherchiglia ML, Andrade EI, Almeida AM, da Silva GD, et al. Expenses of the Brazilian Ministry of Health for high-cost

- drugs: a demographic and clinical analysis. *Value Health*. 2011 Jul-Aug; 14(5 Suppl 1): S71-7.
19. Schur PH. Epidemiology, risk factors for, and possible causes of rheumatoid arthritis. In: *UpToDate*, Rose 19.2 ed., Landaw, 2011.
 20. National Institute for Health and Clinical Excellence. Rheumatoid arthritis: The management of rheumatoid arthritis in adults. London: NationalInstitute for Health andClinicalExcellence 2009; p. 1-35.
 21. Lima-Costa MF, Matos DL, Camargos VP, Macinko J. Tendências em dez anos das condições de saúde de idosos brasileiros: evidências da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (1998, 2003, 2008). *Ciência & Saúde Coletiva*. 2011; 16: 3689-96.
 22. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílio: Um Panorama da Saúde no Brasil. Acesso e Utilização dos Serviços, Condições de Saúde e Fatores de Risco e Proteção à Saúde-2008. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2010. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/indic_socio_saude/2009/indicsaude.pdf.
 23. Marques-Neto J, Gonçalves E, Langen L, Cunha M, Randominski S, Oliveira S. Estudo multicêntrico da prevalência da artrite reumatóide do adulto em amostras da população brasileira. *Rev Bras Reumatol* 1993; 33: 169-73.
 24. Senna ER, De Barros AL, Silva EO, Costa IF, Pereira LV, Ciconelli RM, et al. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. *J Rheumatol*. 2004 Mar; 31(3): 594-7.
 25. Louzada-Junior P, Souza BDB, Toledo RA, Ciconelli RM. Análise descritiva das características demográficas e clínicas de pacientes com artrite reumatóide no estado de São Paulo, Brasil. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2007; 47: 84-90.
 26. Tengstrand B, Carlstrom K, Fellander-Tsai L, Hafstrom I. Abnormal levels of serum dehydroepiandrosterone, estrone, and estradiol in men with rheumatoid arthritis: high correlation between serum estradiol and current degree of inflammation. *J Rheumatol*. 2003 Nov; 30(11): 2338-43.

27. Tengstrand B, Carlstrom K, Hafstrom I. Bioavailable testosterone in men with rheumatoid arthritis-high frequency of hypogonadism. *Rheumatology (Oxford)*. 2002 Mar; 41(3): 285-9.
28. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K, et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum*. 2000 Jan; 43(1): 30-7.
29. Cui J, Saevarsdottir S, Thomson B, Padyukov L, Helm-van Mil AH, Nititham J, et al. Rheumatoid arthritis risk allele PTPRC is also associated with response to anti-tumor necrosis factor alpha therapy. *Arthritis Rheum*. 2010 Jul; 62(7): 1849-61.
30. Bowes J, Barton A. Recent advances in the genetics of RA susceptibility. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Apr; 47(4): 399-402.
31. Usnayo MJG, Andrade LEC, Alarcon RT, Oliveira JC, Silva GMF, Bendet I, et al. Estudo da frequência dos alelos de HLA-DRB1 em pacientes brasileiros com artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol*. 2011; 51: 474-83.
32. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1987 Nov; 30(11): 1205-13.
33. Pedersen M, Jacobsen S, Garred P, Madsen HO, Klarlund M, Svejgaard A, et al. Strong combined gene-environment effects in anti-cyclic citrullinated peptide-positive rheumatoid arthritis: a nationwide case-control study in Denmark. *Arthritis Rheum*. 2007 May; 56(5): 1446-53.
34. Padyukov L, Silva C, Stolt P, Alfredsson L, Klareskog L. A gene-environment interaction between smoking and shared epitope genes in HLA-DR provides a high risk of seropositive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004 Oct; 50(10): 3085-92.
35. Karlson EW, Lee IM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Hennekens CH. A retrospective cohort study of cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis in female health professionals. *Arthritis Rheum*. 1999 May; 42(5): 910-7.

36. Criswell LA, Merlino LA, Cerhan JR, Mikuls TR, Mudano AS, Burma M, et al. Cigarette smoking and the risk of rheumatoid arthritis among postmenopausal women: results from the Iowa Women's Health Study. *Am J Med.* 2002 Apr 15; 112(6): 465-71.
37. Deighton CM, Gray J, Bint AJ, Walker DJ. Specificity of the proteus antibody response in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1992 Nov; 51(11): 1206-7.
38. Schaefferbeke T, Renaudin H, Clerc M, Lequen L, Vernhes JP, De Barbeyrac B, et al. Systematic detection of mycoplasmas by culture and polymerase chain reaction (PCR) procedures in 209 synovial fluid samples. *Br J Rheumatol.* 1997 Mar; 36(3): 310-4.
39. Saal JG, Krimmel M, Steidle M, Gerneth F, Wagner S, Fritz P, et al. Synovial Epstein-Barr virus infection increases the risk of rheumatoid arthritis in individuals with the shared HLA-DR4 epitope. *Arthritis Rheum.* 1999 Jul; 42(7): 1485-96.
40. Niedobitek G, Lisner R, Swoboda B, Rooney N, Fassbender HG, Kirchner T, et al. Lack of evidence for an involvement of Epstein-Barr virus infection of synovial membranes in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000 Jan; 43(1): 151-4.
41. Piper KE, Hanssen AD, Lewallen DG, Matteson EL, Osmon DR, Duffy MC, et al. Lack of detection of human retrovirus-5 proviral DNA in synovial tissue and blood specimens from individuals with rheumatoid arthritis or osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2006 Feb 15; 55(1): 123-5.
42. Cooper GS. Occupational exposures and risk of rheumatoid arthritis: continued advances and opportunities for research. *J Rheumatol.* 2008 Jun; 35(6): 950-2.
43. Khuder SA, Peshimam AZ, Agraharam S. Environmental risk factors for rheumatoid arthritis. *Rev Environ Health.* 2002 Oct-Dec; 17(4): 307-15.
44. Schur PH. Pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: *UpToDate*, Rose 19.2 ed., Landaw, 2011.

45. Alarcon RT, Andrade LEC. Anticorpos antiproteínas citrulinadas e a artrite reumatóide. *Rev Bras Reumatol.* 2007; 47: 180-7.
46. He X, Kang AH, Stuart JM. Accumulation of T cells reactive to type II collagen in synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2000 Mar; 27(3): 589-93.
47. Trentham DE, Townes AS, Kang AH. Autoimmunity to type II collagen an experimental model of arthritis. *J Exp Med.* 1977 Sep 1; 146(3): 857-68.
48. Cope AP, Patel SD, Hall F, Congia M, Hubers HA, Verheijden GF, et al. T cell responses to a human cartilage autoantigen in the context of rheumatoid arthritis-associated and nonassociated HLA-DR4 alleles. *Arthritis Rheum.* 1999 Jul; 42(7): 1497-507.
49. Grinnell S, Yoshida K, Jasin HE. Responses of lymphocytes of patients with rheumatoid arthritis to IgG modified by oxygen radicals or peroxynitrite. *Arthritis Rheum.* 2005 Jan; 52(1): 80-3.
50. Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, Weisman MH, Emery P. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2007 Dec 1; 370(9602): 1861-74.
51. Smolen J, Aletaha D. The burden of rheumatoid arthritis and access to treatment: a medical overview. *Eur J Health Econ.* 2008 Jan; 8 Suppl 2: S39-47.
52. Brenol CV, Monticielo OA, Xavier RM, Brenol JCT. Artrite reumatóide e aterosclerose. *Rev Assoc Med Bras.* 2007; 53: 465-70.
53. Fonseca JE, Santos MJ, Canhao H, Choy E. Interleukin-6 as a key player in systemic inflammation and joint destruction. *Autoimmun Rev.* 2009 Jun; 8(7): 538-42.
54. Keane J. TNF-blocking agents and tuberculosis: new drugs illuminate an old topic. *Rheumatology (Oxford).* 2005 Jun; 44(6): 714-20.
55. Venables PJW, Maini RN. Diagnosis and differential diagnosis of rheumatoid arthritis. In: *UpToDate*, Rose 19.2 ed., Landaw, 2011.

56. Schur PH, Moreland LW. General principles of management of rheumatoid arthritis. In: UpToDate, Rose 19.2 ed., Landaw, 2011.
57. Mota LM, dos Santos Neto LL, de Carvalho JF. Autoantibodies and other serological markers in rheumatoid arthritis: predictors of disease activity? *Clin Rheumatol*. 2009 Oct; 28(10): 1127-34.
58. Finckh A, Liang MH, van Herckenrode CM, de Pablo P. Long-term impact of early treatment on radiographic progression in rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2006 Dec 15; 55(6): 864-72.
59. Bertolo MB. Elementos basicos de diagnostico e terapeutica da artrite reumatoide. *Rev Bras Med*. 2010; 11(3): 3-15.
60. Critério de classificação da artrite reumatoide ACR-EULAR 2010 [Editorial]. *Rev Bras Reumatol*. 2010; 50: 481-3.
61. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988 Mar; 31(3): 315-24.
62. Chopra A, Anuradha V, Lagoo-Joshi V, Kunjir V, Salvi S, Saluja M. Chikungunya virus aches and pains: an emerging challenge. *Arthritis Rheum*. 2008 Sep; 58(9): 2921-2.
63. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, Fries JF, Bloch DA, Williams CA, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1994 Apr; 37(4): 481-94.
64. Avina-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etmnan M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum*. 2008 Dec 15; 59(12): 1690-7.
65. Meune C, Touze E, Trinquart L, Allanore Y. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Oct; 48(10): 1309-13.

66. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008 Jun 15; 59(6): 762-84.
67. Jantti J, Aho K, Kaarela K, Kautiainen H. Work disability in an inception cohort of patients with seropositive rheumatoid arthritis: a 20 year study. *Rheumatology (Oxford)*. 1999 Nov; 38(11): 1138-41.
68. Barnabe C, Martin BJ, Ghali WA. Systematic review and meta-analysis: anti-tumor necrosis factor alpha therapy and cardiovascular events in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Apr; 63(4): 522-9.
69. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, Kiely P, Quinn M, Choy E, et al. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Feb; 49(2): 295-307.
70. Mottram PL. Past, present and future drug treatment for rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Immunol Cell Biol*. 2003 Oct; 81(5): 350-3.
71. Schur PH, Cohen S. Treatment of early, moderately active rheumatoid arthritis in adults. In: *UpToDate*, Rose 19.2 ed., Landaw, 2011.
72. Vliet Vlieland TP, Ende CH. Nonpharmacological treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2011 May; 23(3): 259-64.
73. Baillet A, Zeboulon N, Gossec L, Combescure C, Bodin LA, Juvin R, et al. Efficacy of cardiorespiratory aerobic exercise in rheumatoid arthritis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Jul; 62(7): 984-92.
74. Hurkmans E, Giesen FJ, Vliet Vlieland TP, Schoones J, Ende EC. Dynamic exercise programs (aerobic capacity and/or muscle strength training) in patients with rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(4):CD006853.

75. Astin JA, Beckner W, Soeken K, Hochberg MC, Berman B. Psychological interventions for rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheum.* 2002 Jun 15; 47(3): 291-302.
76. Dissanayake RK, Bertouch JV. Psychosocial interventions as adjunct therapy for patients with rheumatoid arthritis: a systematic review. *Int J Rheum Dis.* 2010 Oct; 13(4): 324-34.
77. Fernandes V, Assis TMd, Queiroz CC, Figueiredo PPRd, Oliveira RUd, Silva NAd. Uso de terapias biológicas no tratamento da artrite reumatoide: comparação entre as principais recomendações mundiais e a brasileira. *Rev Bras Reumatol.* 2011; 51: 225-30.
78. Robespierre C. Diretrizes clínicas: como avaliar a qualidade? *Rev Bras Clin Med.* 2010; 8(4): 350-5.
79. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência a Saúde. Portaria nº 865 de 05 de novembro de 2002. Aprova, na forma do anexo desta portaria, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Artrite Reumatóide. *Diário Oficial da União.* 08 nov 2002; Seção 1.
80. Mota LMH, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Rezende LS, Bertolo MB, et al. Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia 2011 para o tratamento da artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol.* No prelo 2012.
81. Bértolo MB. Consenso brasileiro no diagnóstico e tratamento da artrite reumatóide. *Revista Brasileira de Reumatologia.* 2007; 47:150-9.
82. Graudal N, Jurgens G. Similar effects of disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids, and biologic agents on radiographic progression in rheumatoid arthritis: meta-analysis of 70 randomized placebo-controlled or drug-controlled studies, including 112 comparisons. *Arthritis Rheum.* 2010 Oct; 62(10): 2852-63.
83. Graudal N, Jacobsen S, Baslund B, Jurgens G. [Biological first-choice preparations in Region H]. *Ugeskr Laeger.* 2010 Nov 8; 172(45): 3127.
84. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2001 Sep 15; 358(9285): 903-11.

85. Walker-Bone K, Farrow S. Rheumatoid arthritis. *BMJ Clinical Evidence* [peródico da internet]. 2007 [acesso em 15 set 2011]. Disponível em: <http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/conditions/msd/1124/1124.jsp>.
86. Wells GA, Haguenauber D, Shea B, Suarez-Almazor ME, Welch V, Tugwell P, Peterson J. Cyclosporine for treating rheumatoid arthritis]. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(12):CD001083.
87. Salliot C, Finckh A, Katchamart W, Lu Y, Sun Y, Bombardier C, et al. Indirect comparisons of the efficacy of biological antirheumatic agents in rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or to an anti-tumour necrosis factor agent: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Feb; 70(2): 266-71.
88. European Medicines Agency. Cimzia - certolizumab pegol. London: European Medicines Agency; 2009 [acesso em 14 out 2011]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/001037/WC500069733.pdf.
89. European Medicines Agency. Simponi - golimumab. London: European Medicines Agency, 2011 [acesso em 14 out 2011]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000992/WC500052368.pdf.
90. Malotki K, Barton P, Tsourapas A, Uthman AO, Liu Z, Routh K, et al. Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a tumour necrosis factor inhibitor: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2011 Mar; 15(14): 1-278.
91. Moya J. Complicaciones infecciosas asociadas al uso de fármacos antagonistas del factor de necrosis tumoral. Revisión de conjunto. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005; 23(9): 551-9.
92. National Institute for Health and Clinical Excellence. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; p. 1-40.

93. National Institute for Health and Clinical Excellence. Certolizumab pegol for the treatment of rheumatoid arthritis. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; p. 1-31.
94. Ruiz GVI, Jobanputra P, Burls A, Cabello JB, Gálvez MJG, Saiz CESC, et al. Certolizumab pegol (CDP870) for rheumatoid arthritis in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(12):CD007649.
95. Singh JA, Noorbaloochi S, Singh G. Golimumab for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(12):CD008341.
96. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA.* 2006 May 17; 295(19): 2275-85.
97. Fonseca JE, Lucas H, Canhao H, Duarte R, Santos MJ, Villar M, et al. [Guidelines for the diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection and active tuberculosis in patients with inflammatory joint diseases proposed for treatment with tumour necrosis factor alpha antagonist drugs]. *Rev Port Pneumol.* 2006 Sep-Oct; 12(5): 603-13.
98. Winthrop KL, Siegel JN, Jereb J, Taylor Z, Iademarco MF. Tuberculosis associated with therapy against tumor necrosis factor alpha. *Arthritis Rheum.* 2005 Oct; 52(10): 2968-74.
99. European Medicines Agency. Kineret- anakinra. London: European Medicines Agency; 2007 [acesso em 14 out 2011].. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000363/WC500042310.pdf
100. Mertens M, Singh J. Anakinra for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(12):CD005121.
101. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta de Produtos – Medicamentos. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2011 [acesso em 20 out 2011].. Consulta de Produtos. Disponível em: http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/consulta_produto/Medicamentos/frmConsultaMedicamentos.asp.

102. Singh J, Beg S, Lopez-Olivo MA. Tocilizumab for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(12):CD008331.
103. European Medicines Agency. Roactemra - tocilizumab. London: European Medicines Agency; 2009 [acesso em 14 out 2011]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000955/WC500054886.pdf.
104. Food and Drug Administration. FDA Approves New Drug for Rheumatoid Arthritis. Silver Spring: U.S. Department of Health & Human Services; 2010 [acesso em 15 out 2011]. Disponível em: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm197108.htm>.
105. Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, van Vollenhoven R, Sanchez A, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2008 Nov; 67(11): 1516-23.
106. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J. Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study. *Ann Rheum Dis.* 2009 Oct; 68(10): 1580-4.
107. Campbell L, Chen C, Bhagat SS, Parker RA, Ostor AJ. Risk of adverse events including serious infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology (Oxford).* 2011 Mar; 50(3): 552-62.
108. Soriano ER, Galarza-Maldonado C, Cardiel MH, Pons-Estel BA, Massardo L, Caballero-Urbe CV, et al. Use of rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis: the Latin American context. *Rheumatology (Oxford).* 2008 Jul; 47(7): 1097-9.
109. National Institute for Health and Clinical Excellence. Abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; p. 1-45.

110. Boonen A, Severens JL. The burden of illness of rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2011 Mar; 30 Suppl 1: S3-8.
111. Jonsson B, Kobelt G, Smolen J. The Burden Of Rheumatoid Arthritis and Patient Access to Treatment. *Medical Science Online*; 2011 [acesso em 25 set 2011]. Disponível em: https://www.medscinet.com/Ehe/TB_images/RA_Brochure.pdf.
112. Velde G, Pham B, Machado M, Ieraci L, Witteman W, Bombardier C, et al. Cost-effectiveness of biologic response modifiers compared to disease-modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: a systematic review. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Jan; 63(1): 65-78.
113. Monteiro RDC, Zanini AC. Análise de custo do tratamento medicamentoso da artrite reumatóide. *Rev bras ciênc farm*. 2008; 44: 25-33.
114. Venson R, Wiens A, Correr CJ, Otuki MF, Grochocki MC, Pontarolli DRS, et al. Avaliação econômica das anticitocinas adalimumabe, etanercepte e infliximabe no tratamento da artrite reumatoide no Estado do Paraná. *Physis*. 2011; 21: 359-76.
115. Conselho Nacional de Secretários de Saúde . Para entender a gestão do Programa de Medicamentos de dispensação em caráter excepcional. Brasília: Conselho Nacional de Secretários de Saúde, 2004.
116. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº338, de 06 de maio de 2004. Aprova a Política de Assistência Farmacêutica. *Diário Oficial da União*. 20 mai 2004; Seção 1.
117. Ministério da Saúde. Portaria nº 204, de 29 de janeiro de 2007. Regulamenta o financiamento e a transferência dos recursos federais para as ações e os serviços de saúde, na forma de blocos de financiamento, com o respectivo monitoramento e controle. *Diário Oficial da União*. 31 jan 2007; Seção 1.
118. Ministério da Previdência e Assistência Social, Ministério da Saúde e da Educação e Cultura. Portaria Interministerial nº 3, de 15 de dezembro de 1982. Dispõe sobre a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME. *Diário Oficial da União*. 16 dez 1982; Seção 1.

119. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Portaria nº 142, de 6 de outubro de 1993. Inclui na Tabela de Valor de Procedimentos do SIA/SUS os medicamentos considerados excepcionais. Diário Oficial da União. 18 out 1993; Seção 1.
120. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.318, de 23 de julho de 2002. Define, para o grupo 36, medicamentos, da Tabela Descritiva do Sistema de Informações Ambulatoriais do Sistema Único de Saúde - SIA/SUS, a forma e a redação estabelecidas no anexo desta Portaria. Diário Oficial da União. 24 jul 2002; Seção 1.
121. Souza R. O Programa de Medicamentos Excepcionais. In: Ministério da Saúde, Departamento de Sistemas e Redes Assistenciais, editor. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2002; p. 11- 2.
122. Ministério da Saúde. Portaria nº 2577 de 27 de outubro de 2006. Aprova o Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional. Diário Oficial da União. 10 nov 2006; Seção 1.
123. Ministério da Saúde. Portaria nº 1869 de 04 de setembro de 2008. Altera o Anexo II da Portaria nº 2.577 de 27 de outubro de 2006, que aprova o Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional. Diário Oficial da União. 05 set 2008; Seção 1.
124. Ministério da Saúde. Portaria nº 106 de 22 de janeiro de 2009. Altera o Anexo II da Portaria nº 2.577/GM de 27 de outubro de 2006, que aprova o Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional. Diário Oficial da União. 23 jan 2009; Seção 1.
125. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria nº 14 de 19 de dezembro de 2008. Dispõe sobre a instituição de grupo de trabalho com o objetivo de discutir e apresentar proposta para o aprimoramento do Componente de Medicamentos De Dispensação Excepcional - CMDE. Diário Oficial da União. 22 dez 2008; Seção 1.
126. Pereira C. Análise das Demandas Judiciais Solicitando Medicamentos Encaminhados à Diretoria de Assistência Farmacêutica da Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina nos Anos de 2003 e 2004 [dissertação]. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina,

Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Farmácia; 2006.

127. Ministério da Saúde, Departamento de Regulação, Avaliação e Controle, Coordenação Geral de Sistemas de Informação. Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS). Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2008; p. 9-11.
128. Picon P, Beltrame A. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. In: Ministério da Saúde, Departamento de Sistemas e Redes Assistenciais. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2002; p. 13- 4.
129. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Portaria nº 375 de 10 de novembro de 2009. Aprova, na forma do anexo desta portaria, o roteiro a ser utilizado na elaboração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), no âmbito da Secretaria de Atenção à Saúde - SAS/MS. Diário Oficial da União. 11 nov 2009; Seção 1.
130. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Brasília: Gráfica Editora Pallotti, 2010; p. 606.
131. Brasil. Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011. Altera a Lei no 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Diário Oficial da União. 29 abr 2011; Seção 1.
132. Brasil. Decreto nº 7.508 de 28 de junho de 2011. Regulamenta a Lei no 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a organização do Sistema Único de Saúde - SUS, o planejamento da saúde, a assistência à saúde e a articulação interfederativa, e dá outras providências. Diário Oficial da União. 29 jun 2011; Seção 1.
133. Ministério da Saúde. Ministério define diretrizes para diagnóstico e tratamento de doenças. Brasília: Ministério da Saúde; 2011 [acesso em 15 out 2011]. Disponível em:
http://portal.saude.gov.br/portal/aplicacoes/noticias/default.cfm?pg=dspDetalheNoticia&id_area=124&CO_NOTICIA=10787.
134. Silva NPd. A utilização dos programas TABWIN e TABNET como ferramentas de apoio a disseminação das informações em saúde

[dissertação]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública; 2009.

135. Organização Mundial da Saúde. Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde - CID-10. 8 ed. São Paulo: Editora EDUSP; 2008; p. 13-15.
136. Abdulghani S, Caetano-Lopes J, Canhao H, Fonseca JE. Biomechanical effects of inflammatory diseases on bone-rheumatoid arthritis as a paradigm. *Autoimmun Rev.* 2009 Jul; 8(8): 668-71.
137. Maxwell L, Singh J. Abatacept for rheumatoid arthritis Cochrane Database Syst Rev. 2011(12):CD007277.
138. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Indicadores Socioeconômicos e de Saúde no Brasil. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2009 [acesso em 14 dez 2011]. Disponível em:: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/indic_sociosaude/2009/indic_saude.pdf.
139. Vieira FS. Gasto do Ministério da Saúde com medicamentos: tendência dos programas de 2002 a 2007. *Rev Saúde Pública.* 2009; 43: 674-81.
140. Ribeiro MCSdA, Barata RB, Almeida MFd, Silva ZPd. Perfil sociodemográfico e padrão de utilização de serviços de saúde para usuários e não-usuários do SUS - PNAD 2003. *Ciênc Saúde Coletiva.* 2006 ;11: 1011-22.
141. Travassos C, Viacava F, Pinheiro R, Brito A. Utilização dos serviços de saúde no Brasil: gênero, características familiares e condição social. *Revista Pan Salud Pública.* 2002; 11: 365-73.
142. Newman KA, Akhtari M. Management of autoimmune neutropenia in Felty's syndrome and systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2011 May; 10(7): 432-7.
143. Balint GP, Balint PV. Felty's syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2004 Oct;18(5):631-45.

144. Souza ERV, Bezerra FC, Passos LFdS, Ribeiro SLE. Síndrome de Felty: relato de caso e revisão da terapêutica. *Rev Bras Reumatol*. 2007;47:303-8.
145. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Sinopse do Censo Demográfico 2010. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2011 [acesso em 20 dez 2011]. Available from: <http://www.censo2010.ibge.gov.br/sinopse/index.php?dados=4&uf=00>.
146. Rodrigues R, Barbosa A. Atração, retenção e a lógica da gestão de recursos humanos: um estudo sobre os médicos da saúde da família em Belo Horizonte. Minas Gerais: Observatório de Recursos Humanos em Saúde do Nig.One; 2009. Disponível em: www.face.ufmg.br/observatorio/publicacoes/Pub%2003.pdf.
147. Arrais PSD, Brito LL, Barreto ML, Coelho HLL. Prevalência e fatores determinantes do consumo de medicamentos no Município de Fortaleza, Ceará, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2005; 21: 1737-46.
148. Conselho Federal de Medicina; Conselho Regional de Medicina de São Paulo. Demografia Médica no Brasil - Dados Gerais e Descrições de Desigualdades. São Paulo: Conselho Federal de Medicina e Conselho Regional de Medicina de São Paulo; 2011. p. 117.
149. Blatt CR, FARIAS MR. Diagnóstico do Programa de Medicamentos Excepcionais do Estado de Santa Catarina - Brasil. *Lat Am J Pharm*. 2007; 26(5): 776-83.
150. Machado MA, Acurcio Fde A, Brandao CM, Faleiros DR, Guerra AA, Jr., Cherchiglia ML, et al. Judicialization of access to medicines in Minas Gerais state, Southeastern Brazil. *Rev Saude Publica*. 2011 Jun; 45(3): 590-8.
151. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 712 de 24 de abril de 2003. Concede o registro de produto biológico novo, registro de nova apresentação comercial, registro de nova forma farmacêutica, alteração de rotulagem, retificação de publicação de registro, registro de nova concentração, alteração de registro por modificação de excipiente, registro de medicamento fitoterápico tradicional, renovação de registro de medicamento similar, de produtos farmacêuticos, conforme relação em anexo. Diário Oficial da União, Brasília, 28 nov 2003; Seção 1.

APÊNDICE

APÊNDICE A – CARACTERIZAÇÃO DOS GASTOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE COM MEDICAMENTOS PARA ARTRITE REUMATOIDE, EM REAIS, NO PERÍODO DE 2008 E 2009, ESTRATIFICADO POR UNIDADE FEDERATIVA

GASTOS DE TRATAMENTO POR GÊNERO

REGIÃO /UF	2008				2009				CRESCIMENTO 2008-2009	
	FEMININO		MASCULINO		FEMININO		MASCULINO		FEMININO	MASCULINO
	Valor (R\$)	Proporção	Valor (R\$)	Proporção	Valor (R\$)	Proporção	Valor (R\$)	Proporção		
CENTRO-OESTE	13.597.591	74,4%	4.670.056	25,6%	21.450.519	71,5%	8.566.809	28,5%	57,8%	83,4%
DF	6.015.367	76,3%	1.863.552	23,7%	6.817.625	77,2%	2.011.999	22,8%	13,3%	8,0%
GO	3.631.448	74,7%	1.232.427	25,3%	8.548.624	70,4%	3.587.952	29,6%	135,4%	191,1%
MT	1.450.461	65,9%	751.183	34,1%	2.624.122	65,4%	1.387.767	34,6%	80,9%	84,7%
MS	2.500.315	75,2%	822.894	24,8%	3.460.148	68,7%	1.579.091	31,3%	38,4%	91,9%
NORDESTE	20.158.300	69,4%	8.883.630	30,6%	28.238.565	67,0%	13.904.651	33,0%	40,1%	56,5%
AL	749.152	68,4%	346.859	31,6%	1.059.542	64,7%	578.167	35,3%	41,4%	66,7%
BA	3.272.251	79,1%	866.325	20,9%	3.565.870	76,8%	1.077.824	23,2%	9,0%	24,4%
CE	4.117.886	61,5%	2.576.522	38,5%	7.652.769	62,2%	4.652.273	37,8%	85,8%	80,6%
MA	2.130.998	72,6%	802.861	27,4%	2.373.526	73,7%	846.044	26,3%	11,4%	5,4%
PB	2.080.540	76,4%	641.312	23,6%	3.170.502	73,1%	1.164.544	26,9%	52,4%	81,6%
PE	4.614.317	68,7%	2.106.620	31,3%	6.416.018	66,0%	3.310.684	34,0%	39,0%	57,2%
PI	723.359	65,7%	377.810	34,3%	1.369.588	57,9%	994.065	42,1%	89,3%	163,1%
RN	1.718.285	66,2%	875.369	33,8%	1.602.245	64,5%	880.691	35,5%	-6,8%	0,6%
SE	751.512	72,2%	289.952	27,8%	1.028.505	72,0%	400.359	28,0%	36,9%	38,1%
NORTE	2.657.349	73,0%	981.187	27,0%	4.936.616	73,6%	1.774.082	26,4%	85,8%	80,8%
AC	122.935	53,2%	107.946	46,8%	304.140	61,2%	192.752	38,8%	147,4%	78,6%
AP	28.091	63,3%	16.297	36,7%	48.008	58,0%	34.754	42,0%	70,9%	113,3%
AM	517.521	78,6%	140.762	21,4%	2.013.621	74,9%	674.351	25,1%	289,1%	379,1%
PA	1.400.649	72,5%	530.014	27,5%	1.279.917	70,8%	527.178	29,2%	-8,6%	-0,5%
RO	117.854	82,0%	25.924	18,0%	164.238	84,9%	29.222	15,1%	39,4%	12,7%
RR	4.977	87,9%	688	12,1%	518.402	81,2%	119.836	18,8%	10316,0%	17318,0%
TO	465.322	74,5%	159.556	25,5%	608.290	75,6%	195.989	24,4%	30,7%	22,8%
SUDESTE	117.833.158	75,7%	37.877.722	24,3%	174.787.562	75,0%	58.223.398	25,0%	48,3%	53,7%
ES	3.729.645	65,9%	1.933.486	34,1%	4.361.425	66,7%	2.172.571	33,3%	16,9%	12,4%
MG	11.361.553	76,3%	3.527.972	23,7%	21.337.838	77,6%	6.162.434	22,4%	87,8%	74,7%
RJ	14.406.316	77,9%	4.081.639	22,1%	19.111.453	76,2%	5.961.769	23,8%	32,7%	46,1%
SP	88.335.644	75,7%	28.334.625	24,3%	129.976.846	74,7%	43.926.624	25,3%	47,1%	55,0%
SUL	19.604.532	80,4%	4.784.406	19,6%	31.710.542	79,3%	8.279.544	20,7%	61,8%	73,1%
PR	9.323.756	84,5%	1.714.503	15,5%	16.176.547	82,2%	3.510.817	17,8%	73,5%	104,8%
RS	4.381.106	75,6%	1.413.930	24,4%	8.057.929	75,2%	2.657.198	24,8%	83,9%	87,9%
SC	5.899.670	78,1%	1.655.973	21,9%	7.476.066	78,0%	2.111.529	22,0%	26,7%	27,5%

GASTOS DE TRATAMENTO COM INDIVÍDUOS ENTRE A FAIXA ETÁRIA DE 18 E 29 ANOS

REGIÃO/UF	2008				2009				CRESCIMENTO 2008-2009	
	18-19 ANOS		20-29 ANOS		18-19 ANOS		20-29 ANOS		18-19 ANOS	20-29 ANOS
	Valor (R\$)	Proporção	Valor (R\$)	Proporção	Valor (R\$)	Proporção	Valor (R\$)	Proporção		
CENTRO-OESTE	111.985	0,6%	1.544.221	8,5%	164.424	0,5%	2.401.498	8,0%	46,8%	55,5%
DF	10.051	0,1%	555.349	7,0%	4.804	0,1%	447.646	5,1%	-52,2%	-19,4%
GO	63.684	1,3%	531.490	10,9%	113.941	0,9%	1.358.092	11,2%	78,9%	155,5%
MT	34.910	1,6%	233.318	10,6%	32.534	0,8%	193.234	4,8%	-6,8%	-17,2%
MS	3.340	0,1%	224.064	6,7%	13.145	0,3%	402.526	8,0%	293,6%	79,6%
NORDESTE	324.785	1,1%	3.037.239	10,5%	469.765	1,1%	4.882.395	11,6%	44,6%	60,8%
AL	9.780	0,9%	171.408	15,6%	131	0,0%	242.388	14,8%	-98,7%	41,4%
BA	51.039	1,2%	390.134	9,4%	84.306	1,8%	500.956	10,8%	65,2%	28,4%
CE	55.930	0,8%	696.829	10,4%	155.459	1,3%	1.452.587	11,8%	178,0%	108,5%
MA	26.085	0,9%	296.866	10,1%	13.127	0,4%	313.967	9,8%	-49,7%	5,8%
PB	44.860	1,6%	241.001	8,9%	87.391	2,0%	474.101	10,9%	94,8%	96,7%
PE	82.464	1,2%	687.195	10,2%	45.824	0,5%	1.109.926	11,4%	-44,4%	61,5%
PI	1.495	0,1%	122.360	11,1%	31.557	1,3%	262.593	11,1%	2010,8%	114,6%
RN	31.785	1,2%	321.816	12,4%	36.568	1,5%	345.991	13,9%	15,0%	7,5%
SE	21.347	2,0%	109.630	10,5%	15.402	1,1%	179.886	12,6%	-27,8%	64,1%
NORTE	52.326	1,4%	212.979	5,9%	77.585	1,2%	633.422	9,4%	48,3%	197,4%
AC	0	0,0%	32.631	14,1%	0	0,0%	63.179	12,7%	0,0%	93,6%
AP	0	0,0%	926	2,1%	0	0,0%	24.592	29,7%	0,0%	2555,7%
AM	23.923	3,6%	47.255	7,2%	21.181	0,8%	251.559	9,4%	-11,5%	432,3%
PA	27.731	1,4%	59.893	3,1%	35.025	1,9%	90.828	5,0%	26,3%	51,7%
RO	558	0,4%	7.373	5,1%	1.441	0,7%	27.342	14,1%	158,2%	270,8%
RR	0	0,0%	85	1,5%	5.744	0,9%	86.189	13,5%	NA	101298,8%
TO	114	0,0%	64.816	10,4%	14.194	1,8%	89.733	11,2%	12350,9%	38,4%
SUDESTE	635.115	0,4%	9.876.573	6,3%	955.549	0,4%	14.005.781	6,0%	50,5%	41,8%
ES	7.172	0,1%	522.910	9,2%	45.507	0,7%	415.272	6,4%	534,5%	-20,6%
MG	82.172	0,6%	877.323	5,9%	137.394	0,5%	1.591.141	5,8%	67,2%	81,4%
RJ	95.868	0,5%	837.590	4,5%	106.338	0,4%	1.124.619	4,5%	10,9%	34,3%
SP	449.903	0,4%	7.638.750	6,5%	666.310	0,4%	10.874.749	6,3%	48,1%	42,4%
SUL	90.948	0,4%	1.824.749	7,5%	208.838	0,5%	2.661.391	6,7%	129,6%	45,8%
PR	79.651	0,7%	821.949	7,4%	151.239	0,8%	1.317.777	6,7%	89,9%	60,3%
RS	6.512	0,1%	486.298	8,4%	3.939	0,0%	666.188	6,2%	-39,5%	37,0%
SC	4.785	0,1%	516.502	6,8%	53.660	0,6%	677.426	7,1%	1021,4%	31,2%

GASTOS DE TRATAMENTO COM INDIVÍDUOS ENTRE A FAIXA ETÁRIA DE 30 E 49 ANOS

REGIÃO/UF	2008				2009				CRESCIMENTO 2008-2009	
	30 -39 ANOS		40-49 ANOS		30 -39 ANOS		40-49 ANOS		30 -39 ANOS	40-49 ANOS
	Valor (R\$)	Proporção								
CENTRO-OESTE	3.043.302	16,7%	4.662.819	25,5%	4.576.994	15,2%	7.883.252	26,3%	50,4%	69,1%
DF	1.342.517	17,0%	1.744.736	22,1%	1.299.914	14,7%	2.111.011	23,9%	-3,2%	21,0%
GO	651.827	13,4%	1.207.214	24,8%	1.712.417	14,1%	3.152.726	26,0%	162,7%	161,2%
MT	449.030	20,4%	647.471	29,4%	743.507	18,5%	1.004.179	25,0%	65,6%	55,1%
MS	599.928	18,1%	1.063.398	32,0%	821.156	16,3%	1.615.336	32,1%	36,9%	51,9%
NORDESTE	4.868.673	16,8%	7.510.709	25,9%	7.440.305	17,7%	10.481.505	24,9%	52,8%	39,6%
AL	231.787	21,1%	230.292	21,0%	268.773	16,4%	371.074	22,7%	16,0%	61,1%
BA	646.474	15,6%	954.297	23,1%	802.063	17,3%	1.093.232	23,5%	24,1%	14,6%
CE	1.251.332	18,7%	1.907.934	28,5%	2.355.813	19,1%	3.171.033	25,8%	88,3%	66,2%
MA	574.586	19,6%	727.329	24,8%	621.487	19,3%	730.860	22,7%	8,2%	0,5%
PB	468.364	17,2%	592.978	21,8%	659.432	15,2%	932.762	21,5%	40,8%	57,3%
PE	899.596	13,4%	1.833.979	27,3%	1.771.329	18,2%	2.486.607	25,6%	96,9%	35,6%
PI	132.905	12,1%	340.552	30,9%	426.463	18,0%	672.697	28,5%	220,9%	97,5%
RN	462.135	17,8%	637.215	24,6%	324.435	13,1%	584.611	23,5%	-29,8%	-8,3%
SE	201.494	19,3%	286.133	27,5%	210.510	14,7%	438.629	30,7%	4,5%	53,3%
NORTE	805.395	22,1%	1.069.344	29,4%	1.165.070	17,4%	1.744.813	26,0%	44,7%	63,2%
AC	32.827	14,2%	86.185	37,3%	98.465	19,8%	130.530	26,3%	200,0%	51,5%
AP	4.545	10,2%	25.036	56,4%	6.305	7,6%	24.528	29,6%	38,7%	-2,0%
AM	135.338	20,6%	187.857	28,5%	385.484	14,3%	698.488	26,0%	184,8%	271,8%
PA	413.787	21,4%	536.242	27,8%	267.951	14,8%	503.182	27,8%	-35,2%	-6,2%
RO	25.413	17,7%	79.512	55,3%	26.920	13,9%	62.252	32,2%	5,9%	-21,7%
RR	976	17,2%	2.375	41,9%	205.175	32,1%	112.961	17,7%	20922,0%	4656,3%
TO	192.509	30,8%	152.137	24,3%	174.770	21,7%	212.872	26,5%	-9,2%	39,9%
SUDESTE	22.437.648	14,4%	37.222.253	23,9%	32.206.641	13,8%	54.564.882	23,4%	43,5%	46,6%
ES	938.764	16,6%	1.263.371	22,3%	1.058.020	16,2%	1.862.799	28,5%	12,7%	47,4%
MG	1.901.034	12,8%	3.489.257	23,4%	3.555.378	12,9%	6.198.909	22,5%	87,0%	77,7%
RJ	2.358.823	12,8%	4.480.605	24,2%	2.940.873	11,7%	5.928.771	23,6%	24,7%	32,3%
SP	17.239.027	14,8%	27.989.020	24,0%	24.652.370	14,2%	40.574.403	23,3%	43,0%	45,0%
SUL	3.390.088	13,9%	6.481.656	26,6%	5.363.027	13,4%	9.894.230	24,7%	58,2%	52,6%
PR	1.522.927	13,8%	2.948.388	26,7%	2.806.171	14,3%	4.629.255	23,5%	84,3%	57,0%
RS	734.487	12,7%	1.073.380	18,5%	1.367.067	12,8%	2.510.665	23,4%	86,1%	133,9%
SC	1.132.674	15,0%	2.459.888	32,6%	1.189.789	12,4%	2.754.310	28,7%	5,0%	12,0%

GASTOS DE TRATAMENTO COM INDIVÍDUOS ENTRE A FAIXA ETÁRIA DE 50 E 69 ANOS

REGIÃO/UF	2008				2009				CRESCIMENTO 2008-2009	
	50 -59 ANOS		60-69 ANOS		50 -59 ANOS		60-69 ANOS		50 -59 ANOS	60-69 ANOS
	Valor (R\$)	Proporção								
CENTRO-OESTE	4.799.862	26,3%	2.916.615	16,0%	8.131.119	27,1%	4.871.201	16,2%	69,4%	67,0%
DF	2.299.694	29,2%	1.334.791	16,9%	2.584.585	29,3%	1.645.375	18,6%	12,4%	23,3%
GO	1.338.943	27,5%	749.596	15,4%	3.220.848	26,5%	1.720.556	14,2%	140,6%	129,5%
MT	433.628	19,7%	318.993	14,5%	1.040.664	25,9%	778.139	19,4%	140,0%	143,9%
MS	727.597	21,9%	513.235	15,4%	1.285.022	25,5%	727.131	14,4%	76,6%	41,7%
NORDESTE	7.536.752	26,0%	4.081.367	14,1%	10.597.084	25,1%	5.893.104	14,0%	40,6%	44,4%
AL	336.891	30,7%	106.140	9,7%	420.340	25,7%	290.633	17,7%	24,8%	173,8%
BA	1.117.039	27,0%	699.163	16,9%	1.262.168	27,2%	624.605	13,5%	13,0%	-10,7%
CE	1.613.184	24,1%	886.012	13,2%	3.170.011	25,8%	1.445.313	11,7%	96,5%	63,1%
MA	721.760	24,6%	396.176	13,5%	738.872	22,9%	526.696	16,4%	2,4%	32,9%
PB	691.082	25,4%	482.116	17,7%	1.096.692	25,3%	735.198	17,0%	58,7%	52,5%
PE	1.854.640	27,6%	958.285	14,3%	2.457.337	25,3%	1.350.466	13,9%	32,5%	40,9%
PI	296.919	27,0%	160.131	14,5%	478.889	20,3%	360.506	15,3%	61,3%	125,1%
RN	693.435	26,7%	283.841	10,9%	669.822	27,0%	372.556	15,0%	-3,4%	31,3%
SE	211.802	20,3%	109.503	10,5%	302.953	21,2%	187.131	13,1%	43,0%	70,9%
NORTE	925.174	25,4%	474.164	13,0%	1.886.570	28,1%	973.236	14,5%	103,9%	105,3%
AC	52.306	22,7%	21.224	9,2%	118.544	23,9%	56.078	11,3%	126,6%	164,2%
AP	8.058	18,2%	5.033	11,3%	21.188	25,6%	4.376	5,3%	162,9%	-13,1%
AM	190.992	29,0%	53.992	8,2%	835.882	31,1%	376.985	14,0%	337,7%	598,2%
PA	580.772	30,1%	261.419	13,5%	547.617	30,3%	306.840	17,0%	-5,7%	17,4%
RO	19.613	13,6%	10.767	7,5%	31.177	16,1%	44.328	22,9%	59,0%	311,7%
RR	1.100	19,4%	850	15,0%	192.534	30,2%	35.460	5,6%	17403,1%	4071,8%
TO	72.333	11,6%	120.879	19,3%	139.628	17,4%	149.169	18,5%	93,0%	23,4%
SUDESTE	46.052.248	29,6%	28.029.775	18,0%	69.160.998	29,7%	42.966.509	18,4%	50,2%	53,3%
ES	1.361.621	24,0%	1.112.115	19,6%	1.532.457	23,5%	1.067.200	16,3%	12,5%	-4,0%
MG	4.479.578	30,1%	2.781.572	18,7%	8.715.363	31,7%	4.933.711	17,9%	94,6%	77,4%
RJ	5.404.441	29,2%	3.690.873	20,0%	7.438.643	29,7%	5.071.962	20,2%	37,6%	37,4%
SP	34.806.608	29,8%	20.445.215	17,5%	51.474.535	29,6%	31.893.636	18,3%	47,9%	56,0%
SUL	7.349.406	30,1%	3.910.958	16,0%	11.850.816	29,6%	7.405.182	18,5%	61,2%	89,3%
PR	3.184.403	28,8%	1.949.018	17,7%	5.708.242	29,0%	3.904.278	19,8%	79,3%	100,3%
RS	1.918.507	33,1%	1.033.413	17,8%	3.218.137	30,0%	2.083.406	19,4%	67,7%	101,6%
SC	2.246.496	29,7%	928.527	12,3%	2.924.437	30,5%	1.417.498	14,8%	30,2%	52,7%

GASTOS DE TRATAMENTO COM INDIVÍDUOS COM 70 ANOS OU MAIS

REGIÃO/UF	2008				2009				CRESCIMENTO 2008-2009	
	70- 79 ANOS		80 ANOS OU MAIS		70- 79 ANOS		80 ANOS OU MAIS		70- 79 ANOS	80 ANOS OU MAIS
	Valor (R\$)	Proporção	Valor (R\$)	Proporção	Valor (R\$)	Proporção	Valor (R\$)	Proporção		
CENTRO-OESTE	5,4%	204.774	1,1%	5,4%	1.689.447	5,6%	299.393	1,0%	71,7%	46,2%
DF	5,6%	150.721	1,9%	5,6%	557.909	6,3%	178.380	2,0%	26,5%	18,4%
GO	5,8%	40.083	0,8%	5,8%	755.193	6,2%	102.803	0,8%	168,7%	156,5%
MT	3,8%	0	0,0%	3,8%	206.531	5,1%	13.101	0,3%	145,0%	NA
MS	5,3%	13.970	0,4%	5,3%	169.814	3,4%	5.109	0,1%	-4,4%	-63,4%
NORDESTE	4,9%	272.617	0,9%	4,9%	1.997.659	4,7%	381.399	0,9%	41,7%	39,9%
AL	0,8%	440	0,0%	0,8%	43.977	2,7%	393	0,0%	374,2%	-10,7%
BA	5,8%	41.721	1,0%	5,8%	218.561	4,7%	57.803	1,2%	-8,4%	38,5%
CE	3,7%	36.270	0,5%	3,7%	452.493	3,7%	102.333	0,8%	83,3%	182,1%
MA	4,9%	46.698	1,6%	4,9%	198.377	6,2%	76.184	2,4%	37,4%	63,1%
PB	5,6%	48.219	1,8%	5,6%	305.475	7,0%	43.995	1,0%	99,4%	-8,8%
PE	5,5%	35.786	0,5%	5,5%	488.438	5,0%	16.775	0,2%	32,4%	-53,1%
PI	4,0%	3.014	0,3%	4,0%	121.034	5,1%	9.914	0,4%	176,4%	228,9%
RN	4,2%	53.282	2,1%	4,2%	91.261	3,7%	57.692	2,3%	-17,1%	8,3%
SE	9,1%	7.187	0,7%	9,1%	78.043	5,5%	16.310	1,1%	-17,3%	126,9%
NORTE	2,6%	3.691	0,1%	2,6%	217.083	3,2%	12.919	0,2%	127,4%	250,0%
AC	2,5%	0	0,0%	2,5%	29.572	6,0%	524	0,1%	418,1%	NA
AP	1,8%	0	0,0%	1,8%	1.706	2,1%	67	0,1%	115,9%	NA
AM	2,9%	0	0,0%	2,9%	109.615	4,1%	8.778	0,3%	479,2%	NA
PA	2,4%	3.691	0,2%	2,4%	52.102	2,9%	3.550	0,2%	10,6%	-3,8%
RO	0,4%	0	0,0%	0,4%	0	0,0%	0	0,0%	-100,0%	0,0%
RR	4,9%	0	0,0%	4,9%	175	0,0%	0	0,0%	-37,3%	0,0%
TO	3,5%	0	0,0%	3,5%	23.913	3,0%	0	0,0%	8,3%	0,0%
SUDESTE	6,4%	1.466.037	0,9%	6,4%	16.724.670	7,2%	2.425.930	1,0%	67,4%	65,5%
ES	6,6%	85.471	1,5%	6,6%	441.380	6,8%	111.361	1,7%	18,7%	30,3%
MG	7,3%	186.654	1,3%	7,3%	2.072.837	7,5%	295.539	1,1%	89,8%	58,3%
RJ	7,4%	245.795	1,3%	7,4%	2.000.019	8,0%	461.997	1,8%	45,6%	88,0%
SP	6,1%	948.117	0,8%	6,1%	12.210.434	7,0%	1.557.033	0,9%	70,7%	64,2%
SUL	4,8%	176.207	0,7%	4,8%	2.209.460	5,5%	397.142	1,0%	89,7%	125,4%
PR	4,5%	35.465	0,3%	4,5%	1.038.661	5,3%	131.741	0,7%	109,2%	271,5%
RS	7,7%	94.931	1,6%	7,7%	688.499	6,4%	177.226	1,7%	53,9%	86,7%
SC	2,9%	45.811	0,6%	2,9%	482.300	5,0%	88.175	0,9%	118,3%	92,5%

GASTOS POR INDIVÍDUOS COM DIAGNÓSTICO DE “SÍNDROME DE FELTY” (M05.0) E “DOENÇA REUMATOIDE DO PULMÃO” (M05.1), PELA CLASSIFICAÇÃO DA CID-10

REGIÃO/UF	2008				2009				CRESCIMENTO 2008-2009	
	M05.0		M05.1		M05.0		M05.1		M05.0	M05.1
	Valor (R\$)	Proporção	Valor (R\$)	Proporção	Valor (R\$)	Proporção	Valor (R\$)	Proporção		
CENTRO-OESTE	2.082.019	11,4%	382.308	2,1%	2.645.233	8,8%	497.081	1,7%	27,1%	30,0%
DF	113.439	1,4%	145.069	1,8%	180.966	2,0%	115.781	1,3%	59,5%	-20,2%
GO	318.268	6,5%	0	0,0%	660.310	5,4%	1.179	0,0%	107,5%	1179,0%
MT	1.390.904	63,2%	836	0,0%	1.527.883	38,1%	1.048	0,0%	9,8%	25,4%
MS	259.408	7,8%	236.403	7,1%	276.074	5,5%	379.073	7,5%	6,4%	60,4%
NORDESTE	11.474.361	39,5%	443.986	1,5%	17.355.450	41,2%	631.656	1,5%	51,3%	42,3%
AL	183.564	16,7%	108.952	9,9%	381.423	23,3%	146.995	9,0%	107,8%	34,9%
BA	30.150	0,7%	0	0,0%	50.488	1,1%	0	0,0%	67,5%	0,0%
CE	5.525.881	82,5%	814	0,0%	10.253.514	83,3%	20.329	0,2%	85,6%	2397,4%
MA	1.488.400	50,7%	94.919	3,2%	1.306.555	40,6%	139.573	4,3%	-12,2%	47,0%
PB	1.119.270	41,1%	14.570	0,5%	2.142.752	49,4%	18.586	0,4%	91,4%	27,6%
PE	1.165.542	17,3%	212.838	3,2%	1.059.996	10,9%	166.292	1,7%	-9,1%	-21,9%
PI	225.256	20,5%	6.596	0,6%	377.299	16,0%	25.548	1,1%	67,5%	287,3%
RN	694.834	26,8%	5.297	0,2%	644.499	26,0%	8.036	0,3%	-7,2%	51,7%
SE	1.041.464	100,0%	0	0,0%	1.138.924	79,7%	106.297	7,4%	9,4%	NA
NORTE	942.665	25,9%	4.124	0,1%	2.330.804	34,7%	148.988	2,2%	147,3%	3512,7%
AC	218.037	94,4%	0	0,0%	369.058	74,3%	0	0,0%	69,3%	0,0%
AP	26.736	60,2%	0	0,0%	14.366	17,4%	0	0,0%	-46,3%	0,0%
AM	110.940	16,9%	3.450	0,5%	733.324	27,3%	116.339	4,3%	561,0%	3272,1%
PA	259.433	13,4%	0	0,0%	402.283	22,3%	17.474	1,0%	55,1%	NA
RO	88.331	61,4%	674	0,5%	70.997	36,7%	459	0,2%	-19,6%	-31,9%
RR	395	7,0%	0	0,0%	602.085	94,3%	14.192	2,2%	152326,6%	NA
TO	238.793	38,2%	0	0,0%	138.691	17,2%	524	0,1%	-41,9%	NA
SUDESTE	48.071.670	30,9%	2.088.495	1,3%	67.048.739	28,8%	2.601.600	1,1%	39,5%	24,6%
ES	1.767.012	31,2%	15.882	0,3%	1.923.500	29,4%	65.806	1,0%	8,9%	314,3%
MG	4.947.199	33,2%	301.874	2,0%	8.239.398	30,0%	451.755	1,6%	66,5%	49,7%
RJ	2.189.910	11,8%	188.402	1,0%	2.126.658	8,5%	288.534	1,2%	-2,9%	53,1%
SP	39.167.549	33,6%	1.582.337	1,4%	54.759.183	31,5%	1.795.505	1,0%	39,8%	13,5%
SUL	5.535.566	22,7%	79.899	0,3%	7.276.038	18,2%	162.968	0,4%	31,4%	104,0%
PR	1.487.503	13,5%	5.466	0,0%	2.085.853	10,6%	5.938	0,0%	40,2%	8,6%
RS	1.990.969	34,4%	72.805	1,3%	2.115.884	19,7%	140.372	1,3%	6,3%	92,8%
SC	2.057.094	27,2%	1.628	0,0%	3.074.301	32,1%	16.658	0,2%	49,4%	923,2%

GASTOS POR INDIVÍDUOS COM DIAGNÓSTICO DE “VASCULITE REUMATÓIDE” (M05.2) E “ARTRITE REUMATOIDE COM COMPROMETIMENTO DE OUTROS ÓRGÃOS E SISTEMAS” (M05.3), PELA CLASSIFICAÇÃO DA CID-10

REGIÃO/UF	2008				2009				CRESCIMENTO 2008-2009	
	M05.2		M05.3		M05.2		M05.3		M05.2	M05.3
	Valor (R\$)	Proporção	Valor (R\$)	Proporção	Valor (R\$)	Proporção	Valor (R\$)	Proporção		
CENTRO-OESTE	853	0,0%	531.952	2,9%	5.390	0,0%	190.842	0,6%	531,9%	-64,1%
DF	7	0,0%	72.874	0,9%	0	0,0%	56.032	0,6%	-100,0%	-23,1%
GO	0	0,0%	42.885	0,9%	0	0,0%	128.087	1,1%	0,0%	198,7%
MT	348	0,0%	5.985	0,3%	5.065	0,1%	4.672	0,1%	1355,5%	-21,9%
MS	498	0,0%	410.208	12,3%	325	0,0%	2.051	0,0%	-34,7%	-99,5%
NORDESTE	72.891	0,3%	1.437.738	5,0%	197.731	0,5%	1.595.847	3,8%	171,3%	11,0%
AL	0	0,0%	279.122	25,5%	2.838	0,2%	424.443	25,9%	NA	52,1%
BA	0	0,0%	0	0,0%	67	0,0%	0	0,0%	NA	0,0%
CE	836	0,0%	105.043	1,6%	1.345	0,0%	60.362	0,5%	60,9%	-42,5%
MA	4.371	0,1%	37.550	1,3%	2.010	0,1%	24.884	0,8%	-54,0%	-33,7%
PB	349	0,0%	17.380	0,6%	433	0,0%	6.510	0,2%	24,1%	-62,5%
PE	15.413	0,2%	438.198	6,5%	141.039	1,5%	435.460	4,5%	815,1%	-0,6%
PI	0	0,0%	476.536	43,3%	67	0,0%	516.349	21,8%	NA	8,4%
RN	51.922	2,0%	83.909	3,2%	49.932	2,0%	127.839	5,1%	-3,8%	52,4%
SE	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0,0%	0,0%
NORTE	0	0,0%	753.319	20,7%	3.493	0,1%	608.426	9,1%	3493,0%	-19,2%
AC	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0,0%	0,0%
AP	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0,0%	0,0%
AM	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	12.402	0,5%	0,0%	NA
PA	0	0,0%	748.205	38,8%	3.493	0,2%	579.739	32,1%	NA	-22,5%
RO	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0,0%	0,0%
RR	0	0,0%	5.114	90,3%	0	0,0%	16.285	2,6%	0,0%	218,4%
TO	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0,0%	0,0%
SUDESTE	247.182	0,2%	6.274.887	4,0%	574.816	0,2%	10.310.113	4,4%	132,5%	64,3%
ES	1.089	0,0%	586.699	10,4%	262	0,0%	53.898	0,8%	-75,9%	-90,8%
MG	17.018	0,1%	801.826	5,4%	103.118	0,4%	1.536.142	5,6%	505,9%	91,6%
RJ	81.241	0,4%	1.295.224	7,0%	150.237	0,6%	1.864.711	7,4%	84,9%	44,0%
SP	147.834	0,1%	3.591.138	3,1%	321.199	0,2%	6.855.362	3,9%	117,3%	90,9%
SUL	87.057	0,4%	576.493	2,4%	146.749	0,4%	943.200	2,4%	68,6%	63,6%
PR	24.884	0,2%	148.440	1,3%	39.774	0,2%	210.563	1,1%	59,8%	41,9%
RS	54.425	0,9%	388.482	6,7%	98.721	0,9%	693.157	6,5%	81,4%	78,4%
SC	7.748	0,1%	39.571	0,5%	8.254	0,1%	39.480	0,4%	6,5%	-0,2%

**GASTOS POR INDIVÍDUOS COM DIAGNÓSTICO DE “OUTRAS ARTRITES REUMATOIDES SOROPOSITIVAS” (M05.8) E
“ARTRITE REUMATOIDE SORONEGATIVA” (M06.0), PELA CLASSIFICAÇÃO DA CID-10**

REGIÃO/UF	2008				2009				CRESCIMENTO 2008-2009	
	M05.8		M06.0		M05.8		M06.0		M05.8	M06.0
	Valor (R\$)	Proporção								
CENTRO-OESTE	9.204.776	50,4%	2.805.130	15,4%	14.687.294	48,9%	7.321.214	24,4%	59,6%	161,0%
DF	4.809.801	61,0%	750.297	9,5%	5.807.466	65,8%	630.040	7,1%	20,7%	-16,0%
GO	2.638.526	54,2%	1.412.991	29,1%	5.809.951	47,9%	4.178.096	34,4%	120,2%	195,7%
MT	252.743	11,5%	159.469	7,2%	528.904	13,2%	1.334.335	33,3%	109,3%	736,7%
MS	1.503.706	45,2%	482.373	14,5%	2.540.973	50,4%	1.178.743	23,4%	69,0%	144,4%
NORDESTE	7.331.434	25,2%	7.647.613	26,3%	9.407.861	22,3%	11.983.762	28,4%	28,3%	56,7%
AL	194.777	17,8%	204.427	18,7%	286.689	17,5%	280.763	17,1%	47,2%	37,3%
BA	4.108.426	99,3%	0	0,0%	4.593.139	98,9%	0	0,0%	11,8%	0,0%
CE	68.615	1,0%	988.026	14,8%	364.200	3,0%	1.560.172	12,7%	430,8%	57,9%
MA	61.855	2,1%	1.237.529	42,2%	62.519	1,9%	1.671.496	51,9%	1,1%	35,1%
PB	31.770	1,2%	1.436.773	52,8%	66.972	1,5%	1.926.658	44,4%	110,8%	34,1%
PE	2.423.329	36,1%	2.293.952	34,1%	3.521.612	36,2%	4.056.093	41,7%	45,3%	76,8%
PI	40.332	3,7%	349.189	31,7%	152.754	6,5%	1.173.452	49,6%	278,7%	236,1%
RN	402.330	15,5%	1.137.717	43,9%	359.232	14,5%	1.156.292	46,6%	-10,7%	1,6%
SE	0	0,0%	0	0,0%	744	0,1%	158.836	11,1%	NA	NA
NORTE	1.120.840	30,8%	622.376	17,1%	2.338.924	34,9%	1.147.974	17,1%	108,7%	84,5%
AC	0	0,0%	12.728	5,5%	88.123	17,7%	17.853	3,6%	NA	40,3%
AP	17.652	39,8%	0	0,0%	68.396	82,6%	0	0,0%	287,5%	0,0%
AM	392.379	59,6%	124.007	18,8%	1.417.280	52,7%	384.870	14,3%	261,2%	210,4%
PA	418.417	21,7%	393.497	20,4%	268.745	14,9%	510.468	28,2%	-35,8%	29,7%
RO	27.479	19,1%	23.918	16,6%	76.323	39,5%	45.419	23,5%	177,8%	89,9%
RR	156	2,8%	0	0,0%	5.676	0,9%	0	0,0%	3538,5%	0,0%
TO	264.757	42,4%	68.226	10,9%	414.381	51,5%	189.364	23,5%	56,5%	177,6%
SUDESTE	50.352.032	32,3%	34.372.090	22,1%	76.616.761	32,9%	55.815.416	24,0%	52,2%	62,4%
ES	265.652	4,7%	2.849.193	50,3%	613.333	9,4%	3.677.980	56,3%	130,9%	29,1%
MG	5.787.321	38,9%	1.599.936	10,7%	11.312.516	41,1%	3.367.840	12,2%	95,5%	110,5%
RJ	10.562.986	57,1%	2.133.909	11,5%	14.625.972	58,3%	3.346.316	13,3%	38,5%	56,8%
SP	33.736.073	28,9%	27.789.052	23,8%	50.064.940	28,8%	45.423.280	26,1%	48,4%	63,5%
SUL	11.557.252	47,4%	3.805.552	15,6%	18.884.738	47,2%	7.292.447	18,2%	63,4%	91,6%
PR	6.040.825	54,7%	1.875.665	17,0%	10.654.778	54,1%	4.016.641	20,4%	76,4%	114,1%
RS	1.833.223	31,6%	766.370	13,2%	4.194.954	39,1%	1.731.684	16,2%	128,8%	126,0%
SC	3.683.204	48,7%	1.163.517	15,4%	4.035.006	42,1%	1.544.122	16,1%	9,6%	32,7%

**GASTOS POR INDIVÍDUOS COM DIAGNÓSTICO DE “OUTRAS ARTRITES
REUMATOIDES ESPECIFICADAS” (M06.8), PELA CLASSIFICAÇÃO DA CID-10**

REGIÃO/UF	2008		2009		CRESCIMENTO 2008-2009 (%)
	Valor (R\$)	Proporção	Valor (R\$)	Proporção	
CENTRO-OESTE	3.260.609	17,8%	4.670.274	15,6%	43,2%
DF	1.987.432	25,2%	2.039.339	23,1%	2,6%
GO	451.205	9,3%	1.358.953	11,2%	201,2%
MT	391.359	17,8%	609.982	15,2%	55,9%
MS	430.613	13,0%	662.000	13,1%	53,7%
NORDESTE	633.907	2,2%	970.909	2,3%	53,2%
AL	125.169	11,4%	114.558	7,0%	-8,5%
BA	0	0,0%	0	0,0%	0,0%
CE	5.193	0,1%	45.120	0,4%	768,9%
MA	9.235	0,3%	12.533	0,4%	35,7%
PB	101.740	3,7%	173.135	4,0%	70,2%
PE	171.665	2,6%	346.210	3,6%	101,7%
PI	3.260	0,3%	118.184	5,0%	3525,3%
RN	217.645	8,4%	137.106	5,5%	-37,0%
SE	0	0,0%	24.063	1,7%	NA
NORTE	195.212	5,4%	132.089	2,0%	-32,3%
AC	116	0,1%	21.858	4,4%	18743,1%
AP	0	0,0%	0	0,0%	0,0%
AM	27.507	4,2%	23.757	0,9%	-13,6%
PA	111.111	5,8%	24.893	1,4%	-77,6%
RO	3.376	2,3%	262	0,1%	-92,2%
RR	0	0,0%	0	0,0%	0,0%
TO	53.102	8,5%	61.319	7,6%	15,5%
SUDESTE	14.304.524	9,2%	20.043.515	8,6%	40,1%
ES	177.604	3,1%	199.217	3,0%	12,2%
MG	1.434.351	9,6%	2.489.503	9,1%	73,6%
RJ	2.036.283	11,0%	2.670.794	10,7%	31,2%
SP	10.656.286	9,1%	14.684.001	8,4%	37,8%
SUL	2.747.119	11,3%	5.283.946	13,2%	92,3%
PR	1.455.476	13,2%	2.673.817	13,6%	83,7%
RS	688.762	11,9%	1.740.355	16,2%	152,7%
SC	602.881	8,0%	869.774	9,1%	44,3%

GASTOS DO TRATAMENTO COM TRATAMENTO COM ADALIMUMABE E CICLOSPORINA

REGIÃO/UF	2008				2009				CRESCIMENTO 2008-2009 (%)	
	ADALIMUMABE		CICLOSPORINA		ADALIMUMABE		CICLOSPORINA		ADALIMUMABE	CICLOSPORINA
	Valor (R\$)	Proporção	Valor (R\$)	Proporção	Valor (R\$)	Proporção	Valor (R\$)	Proporção		
CENTRO-OESTE	7.615.445	41,7%	22.266	0,1%	14.699.044	49,0%	27.172	0,1%	93,0%	22,0%
DF	2.776.502	35,2%	13.708	0,2%	3.542.788	40,1%	18.739	0,2%	27,6%	36,7%
GO	1.741.126	35,8%	2.946	0,1%	5.549.787	45,7%	5.159	0,0%	218,7%	75,1%
MT	1.515.710	68,8%	0	0,0%	3.275.856	81,7%	0	0,0%	116,1%	0,0%
MS	1.582.107	47,6%	5.612	0,2%	2.330.613	46,2%	3.274	0,1%	47,3%	-41,7%
NORDESTE	6.572.716	22,6%	59.578	0,2%	12.532.937	29,7%	62.409	0,1%	90,7%	4,8%
AL	397.184	36,2%	0	0,0%	865.796	52,9%	0	0,0%	118,0%	0,0%
BA	574.648	13,9%	27.567	0,7%	1.084.400	23,4%	25.568	0,6%	88,7%	-7,3%
CE	915.611	13,7%	21.642	0,3%	3.185.065	25,9%	29.932	0,2%	247,9%	38,3%
MA	1.257.020	42,8%	0	0,0%	1.419.360	44,1%	458	0,0%	12,9%	NA
PB	662.732	24,3%	1.170	0,0%	1.280.239	29,5%	2.595	0,1%	93,2%	121,8%
PE	2.470.776	36,8%	4.162	0,1%	3.704.553	38,1%	0	0,0%	49,9%	-100,0%
PI	81.644	7,4%	736	0,1%	601.790	25,5%	1.481	0,1%	637,1%	101,2%
RN	36.181	1,4%	4.301	0,2%	110.703	4,5%	2.375	0,1%	206,0%	-44,8%
SE	176.920	17,0%	0	0,0%	281.031	19,7%	0	0,0%	58,8%	0,0%
NORTE	726.289	20,0%	5.560	0,2%	1.745.778	26,0%	8.974	0,1%	140,4%	61,4%
AC	0	0,0%	0	0,0%	31.224	6,3%	0	0,0%	NA	0,0%
AP	0	0,0%	0	0,0%	5.677	6,9%	0	0,0%	NA	0,0%
AM	0	0,0%	4.742	0,7%	190.183	7,1%	8.416	0,3%	NA	77,5%
PA	637.625	33,0%	0	0,0%	860.121	47,6%	0	0,0%	34,9%	0,0%
RO	46.284	32,2%	818	0,6%	107.871	55,8%	558	0,3%	133,1%	-31,8%
RR	0	0,0%	0	0,0%	533.671	83,6%	0	0,0%	NA	0,0%
TO	42.380	6,8%	0	0,0%	17.031	2,1%	0	0,0%	-59,8%	0,0%
SUDESTE	64.575.425	41,5%	254.701	0,2%	113.295.066	48,6%	246.127	0,1%	75,4%	-3,4%
ES	1.127.657	19,9%	1.961	0,0%	1.425.025	21,8%	1.308	0,0%	26,4%	-33,3%
MG	3.952.183	26,5%	56.323	0,4%	11.153.356	40,6%	54.483	0,2%	182,2%	-3,3%
RJ	6.125.837	33,1%	8.316	0,0%	8.152.902	32,5%	3.647	0,0%	33,1%	-56,1%
SP	53.369.748	45,7%	188.101	0,2%	92.563.783	53,2%	186.689	0,1%	73,4%	-0,8%
SUL	5.975.388	24,5%	75.235	0,3%	16.393.641	41,0%	105.870	0,3%	174,4%	40,7%
PR	2.991.444	27,1%	20.193	0,2%	8.235.161	41,8%	38.449	0,2%	175,3%	90,4%
RS	2.570.910	44,4%	27.489	0,5%	5.487.232	51,2%	41.030	0,4%	113,4%	49,3%
SC	413.034	5,5%	27.553	0,4%	2.671.248	27,9%	26.391	0,3%	546,7%	-4,2%

GASTOS DO TRATAMENTO COM TRATAMENTO COM CLOROQUINA E ETANERCEPTE

REGIÃO/UF	2008				2009				CRESCIMENTO 2008-2009 (%)	
	CLOROQUINA		ETANERCEPTE		CLOROQUINA		ETANERCEPTE		CLOROQUINA	ETANERCEPTE
	Valor (R\$)	Proporção	Valor (R\$)	Proporção	Valor (R\$)	Proporção	Valor (R\$)	Proporção		
CENTRO-OESTE	104	0,0%	2.968.904	16,3%	3	0,0%	6.994.583	23,3%	-97,1%	135,6%
DF	102	0,0%	2.016.228	25,6%	0	0,0%	2.869.984	32,5%	-100,0%	42,3%
GO	0	0,0%	383.604	7,9%	0	0,0%	2.685.409	22,1%	0,0%	600,0%
MT	2	0,0%	72.269	3,3%	0	0,0%	218.576	5,4%	-100,0%	202,4%
MS	0	0,0%	496.803	14,9%	3	0,0%	1.220.614	24,2%	NA	145,7%
NORDESTE	10.058	0,0%	4.648.558	16,0%	11.754	0,0%	9.157.564	21,7%	16,9%	97,0%
AL	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0,0%	0,0%
BA	1	0,0%	328.639	7,9%	0	0,0%	598.964	12,9%	-100,0%	82,3%
CE	7.817	0,1%	766.451	11,4%	10.204	0,1%	2.381.677	19,4%	30,5%	210,7%
MA	5	0,0%	510.535	17,4%	11	0,0%	760.752	23,6%	120,0%	49,0%
PB	54	0,0%	141.796	5,2%	17	0,0%	624.467	14,4%	-68,5%	340,4%
PE	54	0,0%	1.614.038	24,0%	100	0,0%	2.611.599	26,8%	85,2%	61,8%
PI	0	0,0%	559.103	50,8%	0	0,0%	970.823	41,1%	0,0%	73,6%
RN	2.127	0,1%	667.946	25,8%	1.422	0,1%	1.038.961	41,8%	-33,1%	55,5%
SE	0	0,0%	60.050	5,8%	0	0,0%	170.321	11,9%	0,0%	183,6%
NORTE	6	0,0%	22.707	0,6%	0	0,0%	1.388.106	20,7%	-100,0%	6013,1%
AC	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	105.032	21,1%	0,0%	NA
AP	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0,0%	0,0%
AM	0	0,0%	22.707	3,4%	0	0,0%	1.143.981	42,6%	0,0%	4938,0%
PA	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0,0%	0,0%
RO	6	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	-100,0%	0,0%
RR	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	96.514	15,1%	0,0%	NA
TO	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	42.579	5,3%	0,0%	NA
SUDESTE	4.436	0,0%	33.182.438	21,3%	5.085	0,0%	62.687.615	26,9%	14,6%	88,9%
ES	0	0,0%	616.609	10,9%	0	0,0%	797.671	12,2%	0,0%	29,4%
MG	1	0,0%	2.264.012	15,2%	20	0,0%	7.442.992	27,1%	1900,0%	228,8%
RJ	7	0,0%	9.336.905	50,5%	0	0,0%	13.143.485	52,4%	-100,0%	40,8%
SP	4.428	0,0%	20.964.912	18,0%	5.065	0,0%	41.303.467	23,8%	14,4%	97,0%
SUL	10.220	0,0%	1.898.103	7,8%	12.280	0,0%	7.127.999	17,8%	20,2%	275,5%
PR	10.170	0,1%	1.348.137	12,2%	11.908	0,1%	5.288.559	26,9%	17,1%	292,3%
RS	50	0,0%	513.047	8,9%	372	0,0%	1.512.995	14,1%	644,0%	194,9%
SC	0	0,0%	36.919	0,5%	0	0,0%	326.445	3,4%	0,0%	784,2%

GASTOS DO TRATAMENTO COM HIDROXICLOROQUINA E INFLIXIMABE

REGIÃO/UF	2008				2009				CRESCIMENTO 2008-2009 (%)	
	HIDROXICLOROQUINA		INFLIXIMABE		HIDROXICLOROQUINA		INFLIXIMABE		HIDROXICLO-ROQUINA	INFLIXIMABE
	Valor (R\$)	Proporção	Valor (R\$)	Proporção	Valor (R\$)	Proporção	Valor (R\$)	Proporção		
CENTRO-OESTE	60.040	0,3%	5.728.531	31,4%	54.369	0,2%	6.250.854	20,8%	-9,4%	9,1%
DF	56.970	0,7%	1.825.070	23,2%	49.573	0,6%	1.257.537	14,2%	-13,0%	-31,1%
GO	0	0,0%	2.473.557	50,9%	0	0,0%	3.412.166	28,1%	0,0%	37,9%
MT	3.070	0,1%	438.201	19,9%	4.796	0,1%	309.418	7,7%	56,2%	-29,4%
MS	0	0,0%	991.703	29,8%	0	0,0%	1.271.733	25,2%	0,0%	28,2%
NORDESTE	204.128	0,7%	12.568.328	43,3%	208.393	0,5%	15.533.337	36,9%	2,1%	23,6%
AL	709	0,1%	537.742	49,1%	1.258	0,1%	658.545	40,2%	77,4%	22,5%
BA	99.312	2,4%	2.163.036	52,3%	118.431	2,6%	1.987.121	42,8%	19,3%	-8,1%
CE	716	0,0%	3.814.463	57,0%	607	0,0%	5.282.909	42,9%	-15,2%	38,5%
MA	23.283	0,8%	891.181	30,4%	13.158	0,4%	786.310	24,4%	-43,5%	-11,8%
PB	45.053	1,7%	1.435.246	52,7%	48.326	1,1%	1.941.631	44,8%	7,3%	35,3%
PE	143	0,0%	1.397.625	20,8%	212	0,0%	2.532.114	26,0%	48,3%	81,2%
PI	17.178	1,6%	250.995	22,8%	9.505	0,4%	641.530	27,1%	-44,7%	155,6%
RN	95	0,0%	1.576.161	60,8%	44	0,0%	1.055.969	42,5%	-53,7%	-33,0%
SE	17.639	1,7%	501.879	48,2%	16.852	1,2%	647.208	45,3%	-4,5%	29,0%
NORTE	8.773	0,2%	2.316.605	63,7%	10.570	0,2%	2.796.098	41,7%	20,5%	20,7%
AC	372	0,2%	124.704	54,0%	1.051	0,2%	235.603	47,4%	182,5%	88,9%
AP	0	0,0%	25.343	57,1%	1.679	2,0%	45.419	54,9%	NA	79,2%
AM	0	0,0%	544.872	82,8%	0	0,0%	1.036.133	38,5%	0,0%	90,2%
PA	1.587	0,1%	990.344	51,3%	3.337	0,2%	698.304	38,6%	110,3%	-29,5%
RO	2.568	1,8%	68.035	47,3%	1.279	0,7%	62.451	32,3%	-50,2%	-8,2%
RR	142	2,5%	0	0,0%	848	0,1%	0	0,0%	497,2%	0,0%
TO	4.104	0,7%	563.307	90,1%	2.376	0,3%	718.188	89,3%	-42,1%	27,5%
SUDESTE	493.241	0,3%	39.079.651	25,1%	557.705	0,2%	37.204.016	16,0%	13,1%	-4,8%
ES	5.068	0,1%	3.418.997	60,4%	25.097	0,4%	3.707.273	56,7%	395,2%	8,4%
MG	117.963	0,8%	4.993.055	33,5%	75.820	0,3%	4.785.998	17,4%	-35,7%	-4,1%
RJ	76.159	0,4%	2.092.193	11,3%	29.457	0,1%	2.736.463	10,9%	-61,3%	30,8%
SP	294.051	0,3%	28.575.406	24,5%	427.331	0,2%	25.974.282	14,9%	45,3%	-9,1%
SUL	370.940	1,5%	10.943.207	44,9%	411.627	1,0%	10.259.153	25,7%	11,0%	-6,3%
PR	166.859	1,5%	4.531.668	41,1%	210.557	1,1%	3.585.284	18,2%	26,2%	-20,9%
RS	88.776	1,5%	907.990	15,7%	103.546	1,0%	1.612.361	15,0%	16,6%	77,6%
SC	115.305	1,5%	5.503.549	72,8%	97.524	1,0%	5.061.508	52,8%	-15,4%	-8,0%

GASTOS DO TRATAMENTO COM LELFUNOMIDA E METOTREXATO INJETÁVEL

REGIÃO/UF	2008				2009				CRESCIMENTO 2008-2009 (%)	
	LELFUNOMIDA		METOTREXATO INJETÁVEL		LELFUNOMIDA		METOTREXATO INJETÁVEL		LELFUNOMIDA	METOTREXATO INJETÁVEL
	Valor (R\$)	Proporção	Valor (R\$)	Proporção	Valor (R\$)	Proporção	Valor (R\$)	Proporção		
CENTRO-OESTE	1.802.135	9,9%	3.921	0,0%	1.937.557	6,5%	3.779	0,0%	7,5%	-3,6%
DF	1.136.795	14,4%	0	0,0%	1.054.227	11,9%	0	0,0%	-7,3%	0,0%
GO	261.741	5,4%	0	0,0%	482.965	4,0%	0	0,0%	84,5%	0,0%
MT	167.886	7,6%	456	0,0%	199.344	5,0%	1.255	0,0%	18,7%	175,2%
MS	235.713	7,1%	3.465	0,1%	201.021	4,0%	2.524	0,1%	-14,7%	-27,2%
NORDESTE	4.804.183	16,5%	8.544	0,0%	4.475.811	10,6%	17.292	0,0%	-6,8%	102,4%
AL	159.694	14,6%	0	0,0%	111.247	6,8%	0	0,0%	-30,3%	0,0%
BA	898.645	21,7%	0	0,0%	794.019	17,1%	112	0,0%	-11,6%	NA
CE	1.076.729	16,1%	763	0,0%	1.323.557	10,8%	6.523	0,1%	22,9%	754,9%
MA	248.688	8,5%	0	0,0%	234.714	7,3%	0	0,0%	-5,6%	0,0%
PB	421.368	15,5%	7.663	0,3%	421.064	9,7%	9.672	0,2%	-0,1%	26,2%
PE	1.230.024	18,3%	25	0,0%	874.573	9,0%	339	0,0%	-28,9%	1256,0%
PI	184.836	16,8%	0	0,0%	135.399	5,7%	0	0,0%	-26,7%	0,0%
RN	299.223	11,5%	93	0,0%	267.982	10,8%	450	0,0%	-10,4%	383,9%
SE	284.976	27,4%	0	0,0%	313.256	21,9%	196	0,0%	9,9%	NA
NORTE	548.231	15,1%	425	0,0%	753.771	11,2%	63	0,0%	37,5%	-85,2%
AC	102.149	44,2%	0	0,0%	121.619	24,5%	0	0,0%	19,1%	0,0%
AP	19.045	42,9%	0	0,0%	29.987	36,2%	0	0,0%	57,5%	0,0%
AM	82.344	12,5%	0	0,0%	305.863	11,4%	0	0,0%	271,4%	0,0%
PA	299.809	15,5%	425	0,0%	244.818	13,5%	63	0,0%	-18,3%	-85,2%
RO	25.566	17,8%	0	0,0%	20.174	10,4%	0	0,0%	-21,1%	0,0%
RR	4.312	76,1%	0	0,0%	7.205	1,1%	0	0,0%	67,1%	0,0%
TO	15.006	2,4%	0	0,0%	24.105	3,0%	0	0,0%	60,6%	0,0%
SUDESTE	17.584.305	11,3%	161.857	0,1%	18.401.218	7,9%	266.716	0,1%	4,6%	64,8%
ES	477.889	8,4%	3.303	0,1%	560.321	8,6%	5.561	0,1%	17,2%	68,4%
MG	3.400.092	22,8%	49.075	0,3%	3.845.450	14,0%	93.293	0,3%	13,1%	90,1%
RJ	838.902	4,5%	154	0,0%	995.996	4,0%	596	0,0%	18,7%	287,0%
SP	12.867.422	11,0%	109.325	0,1%	12.999.451	7,5%	167.266	0,1%	1,0%	53,0%
SUL	4.845.934	19,9%	18.102	0,1%	5.336.072	13,3%	51.966	0,1%	10,1%	187,1%
PR	1.783.723	16,2%	17.963	0,2%	2.097.470	10,7%	29.572	0,2%	17,6%	64,6%
RS	1.633.516	28,2%	14	0,0%	1.889.862	17,6%	3.305	0,0%	15,7%	23507,1%
SC	1.428.695	18,9%	125	0,0%	1.348.740	14,1%	19.089	0,2%	-5,6%	15171,2%

GASTOS DO TRATAMENTO COM SULFASSALAZINA

REGIÃO/UF	2008		2009		CRESCIMENTO 2008-2009 (%)
	Valor (R\$)	Proporção	Valor (R\$)	Proporção	
CENTRO-OESTE	66.301	0,4%	49.967	0,2%	-24,6%
DF	53.544	0,7%	36.776	0,4%	-31,3%
GO	901	0,0%	1.090	0,0%	21,0%
MT	4.050	0,2%	2.644	0,1%	-34,7%
MS	7.806	0,2%	9.457	0,2%	21,2%
NORDESTE	165.837	0,6%	143.719	0,3%	-13,3%
AL	682	0,1%	863	0,1%	26,5%
BA	46.728	1,1%	35.079	0,8%	-24,9%
CE	90.216	1,3%	84.568	0,7%	-6,3%
MA	3.147	0,1%	4.807	0,1%	52,7%
PB	6.770	0,2%	7.035	0,2%	3,9%
PE	4.090	0,1%	3.212	0,0%	-21,5%
PI	6.677	0,6%	3.125	0,1%	-53,2%
RN	7.527	0,3%	5.030	0,2%	-33,2%
SE	0	0,0%	0	0,0%	0,0%
NORTE	9.940	0,3%	7.338	0,1%	-26,2%
AC	3.656	1,6%	2.363	0,5%	-35,4%
AP	0	0,0%	0	0,0%	0,0%
AM	3.618	0,5%	3.396	0,1%	-6,1%
PA	873	0,0%	452	0,0%	-48,2%
RO	501	0,3%	1.127	0,6%	125,0%
RR	1.211	21,4%	0	0,0%	-100,0%
TO	81	0,0%	0	0,0%	-100,0%
SUDESTE	374.826	0,2%	347.412	0,1%	-7,3%
ES	11.647	0,2%	11.740	0,2%	0,8%
MG	56.821	0,4%	48.860	0,2%	-14,0%
RJ	9.482	0,1%	10.676	0,0%	12,6%
SP	296.876	0,3%	276.136	0,2%	-7,0%
SUL	251.809	1,0%	291.478	0,7%	15,8%
PR	168.102	1,5%	190.404	1,0%	13,3%
RS	53.244	0,9%	64.424	0,6%	21,0%
SC	30.463	0,4%	36.650	0,4%	20,3%

APÊNDICE B – CARACTERIZAÇÃO DOS GASTOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE COM MEDICAMENTOS PARA ARTRITE REUMATÓIDE, EM REAIS, NO PERÍODO DE 2008 E 2009, ESTRATIFICADO POR MEDICAMENTO

GASTOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE EM 2008

	ADALIMUMABE (R\$)	CICLOSPORINA (R\$)	CLOROQUINA (R\$)	ETANERCEPTE (R\$)	HIDROXICLOROQUINA (R\$)	INFLIXIMABE (R\$)	LEFLUNOMIDA (R\$)	METOTREXATO INJETÁVEL (R\$)	SULFASSALAZINA (R\$)
GÊNERO									
FEM	66.351.730	278.207	21.803	31.471.595	996.168	48.788.712	25.170.020	158.002	614.693
MASC	19.113.533	139.133	3.021	11.249.115	140.954	21.847.610	4.414.768	34.847	254.020
FAIXA ETÁRIA (ANOS)									
18-19	488.487	3.597	331	236.980	9.294	398.431	71.738	772	5.529
20-29	5.646.122	58.845	2.630	3.121.817	112.872	6.385.085	1.077.892	12.576	77.922
30-39	12.952.283	83.031	3.741	6.282.900	180.738	12.137.240	2.732.070	27.943	145.160
40-49	20.599.143	106.899	5.912	10.189.880	263.504	19.115.079	6.414.049	45.479	206.836
50-59	24.823.066	98.076	6.634	12.300.287	302.629	19.496.675	9.342.430	55.813	237.832
60-69	15.120.598	51.718	3.719	7.422.468	182.177	10.005.453	6.451.492	38.180	137.074
70-79	4.955.545	13.646	1.532	2.849.851	73.434	2.716.653	2.972.573	11.318	50.925
80 OU MAIS	880.019	1.528	325	316.527	12.474	381.706	522.544	768	7.435
CID-10									
M050	23.715.669	114.418	11.383	10.815.974	380.043	21.050.555	11.703.425	74.133	240.681
M051	1.219.375	2.681	99	461.025	16.385	760.646	525.831	3.870	8.900
M052	139.595	19.032	80	67.224	6.085	112.826	60.933	560	1.648
M053	4.288.965	24.070	903	1.999.641	26.800	2.183.230	1.001.224	4.290	45.266
M058	29.643.970	143.730	5.560	16.547.934	342.451	22.514.821	10.019.317	48.425	300.126
M060	18.042.193	68.437	4.026	9.160.413	249.408	17.548.905	3.949.679	44.351	185.349
M068	8.415.496	44.972	2.773	3.668.499	115.950	6.465.339	2.324.379	17.220	86.743

GASTOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE EM 2009

	ADALIMUMABE (R\$)	CICLOSPORINA (R\$)	CLOROQUINA (R\$)	ETANERCEPTE (R\$)	HIDROXICLOROQUINA (R\$)	INFLIXIMABE (R\$)	LEFLUNOMIDA (R\$)	METOTREXATO INJETÁVEL (R\$)	SULFASSALAZINA (R\$)
GÊNERO									
Feminino	120.618.929	311.788	25.945	63.686.805	1.098.364	48.206.975	26.288.936	283.780	602.282
Masculino	38.047.537	138.764	3.177	23.669.062	144.300	23.836.483	4.615.493	56.036	237.632
FAIXA ETÁRIA (ANOS)									
18-19	763.615	1.713	246	519.469	10.693	496.762	75.729	2.079	5.855
20-29	10.673.600	54.569	2.827	6.304.717	118.277	6.293.330	1.057.332	17.664	62.171
30-39	22.695.772	78.444	4.136	12.734.463	195.919	12.112.698	2.747.273	48.227	135.105
40-49	37.803.748	125.469	6.602	20.583.537	279.868	18.968.263	6.524.969	80.340	195.886
50-59	45.582.079	110.718	8.045	25.264.710	326.004	20.129.397	9.861.514	104.068	240.052
60-69	29.046.162	50.723	4.954	14.962.914	207.986	10.696.219	6.935.155	66.844	138.275
70-79	10.594.139	25.390	1.885	6.006.706	87.668	2.926.673	3.124.440	17.715	53.703
80 OU MAIS	1.507.351	3.526	427	979.351	16.249	420.116	578.017	2.879	8.867
CID-10									
M05.0	42.896.394	102.429	12.660	20.932.614	378.290	20.790.708	11.224.487	104.887	14.934
M05.1	1.640.760	3.438	174	1.013.403	14.188	831.705	524.388	6.231	1.081
M05.2	420.126	22.952	85	235.607	5.325	161.800	76.911	1.955	1.133
M05.3	6.829.980	29.280	565	3.869.141	30.564	1.779.826	1.061.905	7.706	1.233
M05.8	54.339.747	139.622	6.406	32.625.702	359.791	23.005.044	11.086.815	97.773	15.494
M06.0	37.051.343	97.337	5.544	22.107.838	339.624	19.064.652	4.620.184	85.696	11.999
M06.8	15.488.116	55.494	3.688	6.571.562	114.882	6.409.723	2.309.739	35.568	5.254

ANEXO

ANEXO A – PROTOCOLO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Universidade de Brasília
Faculdade de Ciências da Saúde
Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/FS

PROCESSO DE ANÁLISE DE PROJETO DE PESQUISA

Registro do Projeto no CEP: 142/11

Título do Projeto: “Perfil Epidemiológico e Gastos do Ministério da Saúde com Assistência à Portadores de Artrite Reumatóide”

Pesquisadora Responsável: Roberto Eduardo Schneiders

Data de Entrada: 04/10/11

Com base na Resolução 196/96, do CNS/MS, que regulamenta a ética em pesquisa com seres humanos, o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, após análise dos aspectos éticos e do contexto técnico-científico, resolveu **APROVAR** o projeto 142/11 com o título: “Perfil Epidemiológico e Gastos do Ministério da Saúde com Assistência à Portadores de Artrite Reumatóide”, analisado na 8ª reunião ordinária realizada no dia 20 de outubro de 2011.

O pesquisador responsável fica, desde já, notificado da obrigatoriedade da apresentação de um relatório semestral e relatório final sucinto e objetivo sobre o desenvolvimento do Projeto, no prazo de 1 (um) ano a contar da presente data (item VII.13 da Resolução 196/96).

Brasília, 20 de outubro de 2011.


Thiago Rocha da Cunha
Vice Coordenador do CEP-FS/UnB