



**MINISTÉRIO DA SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
COORDENAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM
SAÚDE**

TALITA LIMA DO NASCIMENTO

**IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DO INFLIXIMABE NO TRATAMENTO DA
ESPONDILITE ANQUILOSANTE**

RIO DE JANEIRO

2015

TALITA LIMA DO NASCIMENTO

IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DO INFLIXIMABE NO TRATAMENTO DA
ESPONDILITE ANQUILOSANTE

Dissertação de Mestrado apresentada
ao Programa de Pós-Graduação em
Avaliação de Tecnologias em Saúde
do Instituto Nacional de Cardiologia,
como requisito à obtenção do título de
Mestre em Avaliação de Tecnologias
em Saúde

Orientadora: Dra. Luciana Tarbes Mattana Saturnino

RIO DE JANEIRO

2015

FICHA CATALOGRÁFICA

N244i Nascimento, Talita Lima do.

Impacto orçamentário do infliximabe no tratamento da espondilite anquilosante / Talita Lima do Nascimento. – Rio de Janeiro, 2015.

040 f.

Dissertação (Mestrado Profissional em Avaliação de Tecnologias em Saúde) Instituto Nacional de Cardiologia – INC

1. Impacto orçamentário. 2. Infliximabe. 3. Espondilite anquilosante. I. Título.

CDU- 615.1

TALITA LIMA DO NASCIMENTO

**IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DO INFLXIMABE NO TRATAMENTO DA
ESPONDILITE ANQUILOSANTE**

Dissertação de Mestrado apresentada
ao Programa de Pós-Graduação em
Avaliação de Tecnologias em Saúde do
Instituto Nacional de Cardiologia, como
requisito à obtenção do título de Mestre
em Avaliação de Tecnologias em
Saúde

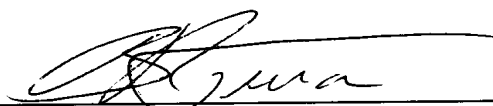
Aprovada em 13 de janeiro de 2015.



Marisa da Silva Santos
Doutora em Epidemiologia
Instituto Nacional de Cardiologia



Márcia Ferreira Teixeira Pinto
Doutora em Saúde Pública
Fundação Oswaldo Cruz



Bernardo Rangel Tura
Doutor em Clínica Médica
Instituto Nacional de Cardiologia

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus amores Maria Clara e Richard. Dedico também à minha mãe, à minha irmã Taita, ao meu lindo João Lucas e à minha querida Taísa. Não posso deixar de dedicar à minha heroína Adília Moreira (in memoriam) – minha avó amada.

AGRADECIMENTOS

À Deus por estar sempre a frente de tudo.

À minha família querida, por todo apoio, compreensão e amor que me dedicam, o que tornou possível realizar este trabalho.

Ao meu esposo Richard, por seu incentivo e sua presença forte ao meu lado sempre.

Aos meus bons, poucos e fiéis amigos pelo apoio.

À minha orientadora Dra. Luciana, pela compreensão, seriedade e compromisso, pelas palavras certas com a doçura de uma mestre inesquecível. Obrigada Lu!

À Dra. Marisa Santos, Coordenadora do curso, por seu incentivo e ânimo!

À Márcia Gisele e Kátia Sena, responsáveis por eu chegar ao INC.

À equipe do INC pelo acolhimento, ensinamentos e gentileza com que sempre me receberam.

Aos docentes do curso, pelas lições e por partilharem seus saberes conosco.

Aos meus colegas de curso, a turma mais genuína!

EPÍGRAFE

*“Que os vossos esforços desafiem as impossibilidades.
Lembrai-vos de que as grandes coisas do homem
foram conquistadas do que parecia impossível.”*

Charles Chaplin

RESUMO

A Espondilite Anquilosante (EA) é uma espondiloartrite crônica, que tem como principais manifestações clínicas a lombalgia e a rigidez articular, com progressiva deformidade da coluna vertebral e alteração postural. É uma doença grave, que evolui com perda da qualidade de vida e diminuição da capacidade funcional, acometendo pessoas na faixa etária de 20 a 30 anos de idade. Seu tratamento é classificado em farmacológico e não farmacológico, sendo o primeiro baseado em anti-inflamatórios, sulfassalazina, metotrexato e medicamentos biológicos. Este estudo apresenta o impacto orçamentário do Infiximabe – medicamento biológico, inibidor do fator de necrose tumoral, que é uma alternativa terapêutica para a doença. Como cenário de referência adotou-se o anti-inflamatório não esteroidal Ibuprofeno em função de ser uma das opções da primeira linha de tratamento da EA. O estudo foi realizado na perspectiva do Sistema Único de Saúde, com horizonte temporal de cinco anos. O método utilizado foi baseado nas recomendações da *International Society for Pharmacoeconomics and Outcome Research* (ISPOR), com adaptações ao cenário brasileiro. Foi realizada uma revisão sistemática da prevalência da doença para estimar a população de interesse do estudo. Os resultados apontaram para uma prevalência com média ponderada de 0,564% em amostra de 266.194 participantes em 14 estudos transversais. O custo do tratamento para o cenário de referência foi de R\$ 306,60 por paciente por ano e do infliximabe de R\$ 64.670,00 por paciente por ano, projetado de R\$ 108.515.551,20 a 111.372.756,60 para o ibuprofeno e de R\$ 7.629.666.971,60 a 7.830.599.147,20 para o infliximabe. O impacto orçamentário incremental para o ano base (2014) é da ordem de R\$ 7.521.151.420,40. Mesmo com valores elevados, infliximabe é hoje uma alternativa de tratamento do protocolo clínico e diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde, sendo recomendado que os gestores gerenciem a utilização racional desse medicamento como forma de otimizar a aplicação de recursos da assistência farmacêutica.

Palavras Chaves: Impacto Orçamentário, Espondilite Anquilosante, Infiximabe.

ABSTRACT

Ankylosing Spondylitis (AS) is a chronic spondyloarthritis, whose main clinical manifestations are low back pain and joint stiffness with progressive deformity of the spine and postural change column. It is a serious disease that progresses to loss quality of life and decreased functional capacity, affecting people aged 20-30 years old. The treatment is classified into pharmacological and non-pharmacological, the first based on anti-inflammatory drugs, sulfasalazine, methotrexate and biologic drugs. This study presents the budget impact of Infliximab - biological medicine, inhibitor of tumor necrosis factor, which is an alternative therapy for the disease. As a reference scenario we adopted the non-steroidal anti-inflammatory Ibuprofen due to be one of the options of the first EA treatment line. The study was conducted in the context of the Unified Health System, with time horizon of five years. The method used was based on the recommendations of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR), adapted to the Brazilian context. It performed a systematic review of prevalence disease to estimate the population of interest of the study. The results showed a prevalence-weighted average of 0.564% in a sample of 266 194 participants in 14 transversal studies. The cost of treatment for the reference scenario was R \$ 306.60 per patient per year and infliximab of R \$ 64,670.00 per patient per year, designed to R \$ 108,515,551.20 to 111,372,756.60 for ibuprofen and R \$ 7.629.666.971,60 to 7.830.599.147,20 to infliximab. The incremental budget impact to the base year (2014) is R \$ 7.521.151.420,40 order. Even with high values, infliximab is now a clinical protocol alternative treatment and therapeutic guidelines of the Ministry of Health, which recommended that managers manage the rational use of this drug as a way to optimize the use of resources of pharmaceutical care.

Keywords: Budget Impact, Ankylosing Spondylitis and Infliximab

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- 1 Figura 1 - Método para Definição da População de Interesse
- 2 Figura 2 - Fluxograma de Seleção de Artigo
- 3 Figura 3 - Gráfico da Média Ponderada da Prevalência da EA
- 4 Quadro 1 - Estratégias de Busca
- 5 Tabela 1 - Termos Utilizados na Revisão Sistemática – PICOT
- 6 Tabela 2 - Insumos e Custos por Infusão Intravenosa do Infiximabe
- 7 Tabela 3 - Esquema Terapêutico do Infiximabe para Tratamento da EA segundo PCDT do Ministério da Saúde
- 8 Tabela 4 - Preço Máximo de Venda ao Governo dos Medicamentos Ibuprofeno e Infiximabe Utilizados na Avaliação de Impacto Orçamentário - AIO
- 9 Tabela 5 - Descrição e Características dos Estudos Incluídos na Revisão Sistemática da Prevalência da EA
- 10 Tabela 6 - Cálculo da População Alvo para Tratamento da Espondilite Anquilosante
- 11 Tabela 7 - Projeção da População Brasileira e Cálculo da População Alvo para Tratamento da EA com Infiximabe nos Próximos 5 Anos
- 12 Tabela 8 - Cálculo do Tratamento com Ibuprofeno por Paciente
- 13 Tabela 9 - Cálculo do Tratamento com Infiximabe por Paciente

- 14 Tabela 10 - Custos com Tratamento da EA Considerando o Cenário de Referência Ibuprofeno
- 15 Tabela 11 - Custos com Tratamento da EA Considerando o Cenário Alternativo – Infliximabe
- 16 Tabela 12 - Impacto Orçamentário incremental

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINE	Anti inflamatório não esteroidal
AIO	Análise de Impacto Orçamentário
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASAS	Sociedade Internacional de Avaliação de espondiloartrites
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BASFI	Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
BASRI	Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index
BPS	Banco de Preços em Saúde
CAP	Coeficiente de Adequação de Preço
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
EA	Espondilite Anquilosante
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ISPOR	International Society for Pharmacoeconomics and Outcome Research
PCDT	Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
PMVG	Preço Máximo de Venda ao Governo
TNF α	Fator de Necrose Tumoral Alfa

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO14
2. MÉTODOS16
3. RESULTADOS	24
4. DISCUSSÃO34
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	35
8 REFERÊNCIAS.....	.37

1. Introdução

A Espondilite Anquilosante (EA) é doença inflamatória crônica e progressiva, classificada como uma espondiloartrite. Esta inflamação atinge especialmente a região sacroilíaca e coluna vertebral, apresentando elevada incidência em pessoas do sexo masculino e com idade compreendida dos 20 aos 30 anos, gerando um grande impacto socioeconômico e na qualidade de vida dos pacientes¹.

As alterações funcionais acontecem nos primeiros 10 anos de evolução da doença. A patogênese ainda não está totalmente clara, mas a hipótese prevalente é de que mediadores imunes, como o *Human Leucocyte Antigen* (HLA B27) estejam envolvidos na doença². Segundo o Ministério da Saúde, no Brasil em cerca de 60% dos casos detectados os pacientes têm positividade para este antígeno, e a população mais atingida é a masculina, seguindo a tendência mundial³.

As manifestações clínicas da EA são: lombalgia, dor noturna, oligoartrites, e manifestações extraesqueléticas como uveíte anterior aguda, manifestação extra articular mais comum. O paciente pode evoluir também para insuficiência aórtica, distúrbios de condução cardíaca e fibrose de lobos pulmonares, nas formas grave¹.

O diagnóstico é feito inicialmente com base na avaliação clínica utilizando um dos critérios diagnósticos para as espondiloartrites. Os mais conhecidos são: da Sociedade Internacional de Avaliação de Espondiloartrites (ASAS), critérios de Nova York modificados em 1984, os critérios de Bernard Amor, critérios de Roma e os do Grupo Europeu para o Estudo das Espondiloartrites. Outros recursos podem ser utilizados para conformação da avaliação clínica, como exames laboratoriais e de imagem.

Para medir a atividade da doença e o grau de gravidade e comprometimento do paciente foram desenvolvidos vários instrumentos, sendo os principais: o Índice de Atividade da Doença Espondilite Anquilosante (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* - BASDAI); Índice Funcional da Espondilite Anquilosante (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* - BASFI) e o Índice Radiológico da Espondilite Anquilosante (*Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index* - BASRI)⁴.

O prognóstico dos pacientes é muito importante devido à progressiva inabilidade e incapacidade que a doença gera, complicações como doença articular,

fusão vertebral, resultando em cifose grave e limitação da mobilidade espinhal, imunossupressão, irite e uveíte observadas, sobretudo, em casos graves ¹. Fatores como mudanças estruturais, envolvimento do quadril, idade jovem, Proteína C Reativa alta e persistente, e elevada atividade da doença indicam mau prognóstico devendo o paciente ser monitorizado ⁵.

O tratamento consiste em aliviar a dor, a fadiga a rigidez e manter a postura adequada e função física, sendo classificado em tratamento farmacológico e não farmacológico ³.

O Ministério da Saúde publicou em 24 de julho de 2014 a portaria nº 640, que aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para a doença. Sendo importante observar que são adotados critérios de inclusão no protocolo, considerando a idade de até 45 anos para avaliação dos pacientes segundo critérios diagnósticos clínicos, de imagem e laboratoriais. O BASDAI está adotado oficialmente para medir a atividade da doença ³.

Em relação ao tratamento farmacológico, o PCDT prevê a utilização de diferentes classes de medicamentos de acordo com o respectivo estágio da doença que o paciente se encontra. Nessa perspectiva, para a primeira linha de tratamento, isso é, cenário de referência, geralmente é indicado que se utilize os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) ³. Especificamente neste estudo, considerou-se o ibuprofeno como a droga de escolha uma vez que não há evidências de superioridade de um AINE em relação aos outros e que seu mecanismo de ação se dá basicamente pela inibição da prostaglandinas levando à uma ação anti-inflamatória e analgésica. Além disso, a escolha do ibuprofeno se deu por apresentar menor custo em relação ao naproxeno e por não exigir administração conjunta de outro medicamento, como é o caso do ácido acetilsalicílico, que deve ser associado ao omeprazol, o que também eleva o custo.

A terceira opção de terapêutica, denominada nesse estudo como cenário alternativo de tratamento, é o inibidor do fator da necrose tumoral alfa (TNF), representado por alguns medicamentos biológicos e, especialmente para este trabalho, o infliximabe. Com o nome comercial de REMICADE[®], o infliximabe está registrado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) sob nº 101710186001. Este medicamento é um inibidor do fator de necrose tumoral alfa

(TNF α) e sua indicação é para tratamento da espondilite anquilosante, artrite psoriásica, artrite reumatoide e doença de Crohn. Segundo o fabricante, esse medicamento é responsável pela resposta inflamatória da EA, auxilia na melhora da função física e evita a progressão da doença. Além disso, o desempenho e a eficácia do infliximabe é melhor em relação a outros medicamentos da mesma classe terapêutica ⁶.

Dessa forma e considerando as características da doença, que compromete a qualidade de vida, interferindo na capacidade funcional e produtiva, e as opções terapêuticas para o seu controle, o objetivo deste estudo é comparar o impacto orçamentário da primeira opção terapêutica (ibuprofeno) com a terceira (infliximabe) para o tratamento da EA. O resultado dessa comparação deve orientar os gestores ao uso racional dos medicamentos biológicos uma vez que, de maneira geral, eles representam alto custo para o sistema de saúde.

2. Métodos

Trata-se de um estudo de avaliação econômica, mais especificamente de impacto orçamentário (AIO), que está baseado no modelo de análise da International Society for Pharmacoeconomics and Outcome Research (ISPOR) com adaptações ao cenário brasileiro ⁹. Como método de estimativa desta AIO adotou-se o modelo estático.

O modelo estático é comumente utilizado em avaliações econômicas por ser simples e de fácil execução. Consiste em multiplicar-se o custo do tratamento individual pelo número de pacientes que têm indicação de uso da tecnologia. Esse modelo é aplicável para doenças crônicas, porém apresenta limitações quanto à prever mudanças no mercado em períodos de tempo maiores ^{7, 8}.

A AIO permite avaliar as consequências financeiras advindas da adoção de uma nova tecnologia. Este tipo de estudo é um instrumento voltado para gestores públicos, pois auxilia na previsão orçamentária permitindo maximizar a alocação de recursos da saúde ⁷. Sendo assim, esse estudo foi dividido em duas fases complementares onde a primeira foi o desenvolvimento de uma revisão sistemática da literatura sobre a prevalência da EA e a segunda foi a análise econômica

propriamente.

Para a realização da revisão sistemática a pergunta estruturada foi elaborada utilizando os termos relacionados à população de interesse do estudo, à Intervenção, ao controle, aos resultados e tipos de estudos de interesse, conforme especificado na tabela 1.

Tabela 1- Termos utilizados na revisão sistemática– PICOT

População	Pacientes com Espondilite Anquilosante
Intervenção	Infliximabe
Comparador	Ibuprofeno
Desfecho	Prevalência
Tipo de Estudo	Estudos transversais

A revisão sistemática da literatura foi realizada em março de 2014 com intuito de estimar a prevalência da doença e a população de pacientes que são elegíveis para a utilização do infliximabe. A busca foi feita nas bases de dados Medline, via Pubmed, e Cochrane Library. Foram desenhadas estratégias para localizar estudos transversais conforme quadro 1.

Quadro 1 - Estratégias de Busca

Base de Dados/Estratégia de busca	Estudos
Pubmed (Medline e Cochrane) ("spondylitis, ankylosing"[MeSH Terms] OR ("spondylitis"[All Fields] AND "ankylosing"[All Fields]) OR "ankylosing spondylitis"[All Fields] OR ("ankylosing"[All Fields] AND "spondylitis"[All Fields])) AND ("epidemiology"[Subheading] OR "epidemiology"[All Fields] OR "prevalence"[All Fields] OR "prevalence"[MeSH Terms])	1.646

A leitura dos artigos foi realizada em pares e as divergências dirimidas por meio de consenso. Não foi aplicada nenhuma limitação quanto à data e idioma. Foram excluídas revisões sistemáticas, ensaios clínicos controlados e não controlados e estudos observacionais. Para a extração dos dados foi utilizado um formulário específico. A extração foi realizada pelo autor e revisado por um par antes de sua inclusão. Não houve necessidade de avaliação da qualidade da evidência por se tratar de estudo transversal sobre prevalência. Para a análise estatística desses dados foi utilizado o programa R 3.1.0.

Considerações éticas

Projeto submetido à Plataforma Brasil em 10 de setembro de 2013 sob CAAE: 22113413.0000.5272 e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Cardiologia pelo Parecer nº 455.972 em 13 de novembro de 2013.

Avaliação Econômica

A estimativa dos custos é um passo fundamental nas AIOs, pois os mesmos refletem os aspectos econômicos e o cenário no qual a tecnologia é avaliada. Os custos podem ser classificados em diretos, indiretos e intangíveis, devendo ser apresentadas as estimativas para um determinado período de tempo seguindo uma análise estruturada em que a perspectiva do estudo, o método de coleta (micro ou macrocusteio) e os componentes estejam bem definidos^{7, 10}.

Neste trabalho foram calculados somente os custos médicos diretos dos tratamentos com os dois medicamentos, como: preço do medicamento, aplicação e insumos básicos necessários à infusão intravenosa. Os custos para tratar os possíveis eventos adversos não foram considerados devido a grande diversidade dos mesmos, tornando imprecisa sua estimativa.

Os valores monetários consideram os custos do tratamento com o Ibuprofeno e os custos do tratamento com o infliximabe, sendo que para este último, dada a

necessidade de infusão intravenosa, foram considerados os custos adicionais dos insumos necessários à realização do procedimento, conforme descrito na tabela 2.

Os dados referentes aos custos dos procedimentos foram obtidos junto ao Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS – SIGTAP do Ministério da Saúde e na lista de preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), com o preço máximo de venda ao governo (PMVG), referente ao mês de julho de 2014, conforme especificado abaixo. Para os insumos (materiais de consumo médico hospitalar) os valores foram pesquisados no Banco de Preços em Saúde (BPS) ^{11, 12, 13}. É importante salientar que os valores não estão adicionados do imposto sobre circulação de mercadorias e prestação de serviços (ICMS) e nem aplicação do Coeficiente de Adequação de Preço (CAP).

Tabela 2 – Insumos e custos por infusão intravenosa do Infliximabe

Especificação	Quantidade	Custo Unitário	Custo Total	Fonte
Seringa Descartável de Prolipopileno transparente de 10 ml*	02	0,35	0,70	SIGTAP 2014
Agulha Hipodérmica 25 x 7mm*	02	0,05	0,10	BPS 2014
Solução Fisiológica 0,9% 250 ml**	01	2,37	2,37	BPS 2014
Equipo para Bomba Infusora descartável*	01	16,02	16,02	BPS 2014
Catéter Intravenoso Periférico 20 G*	01	0,61	0,61	BPS 2014
Serviço de Enfermagem***	-	0,64	0,64	SIGTAP 2014
Anti histamínico (Cloridrato de difenidramina 50mg/ml IV)**	01	7,28	7,28	CMED 12 /2014
Água para injeção (ampola de 10 ml)**	01	0,21	0,21	BPS 2014
Total			27,93	

* Produto e/ou Dispositivo

** Medicamento

*** Serviço

Os valores referentes ao BPS foram obtidos por meio de média simples dos preços registrados.

Adotou-se para os cálculos da posologia e do esquema terapêutico do infliximabe aqueles recomendados pelo PCDT do Ministério da Saúde, correspondendo a 5 mg/kg de peso corporal em intervalos de 8 semanas (2 meses) para cada aplicação, após finalização do esquema de ataque inicial. Nas tabelas 1 e 2 estão apresentados, respectivamente, o esquema anual de tratamento com a previsão de aplicações a cada 8 semanas, totalizando oito aplicações por ano e o preços de venda ao governos dos medicamentos ³. Vale lembrar que, no que concerne ao tempo de tratamento, o mesmo não está pré determinado pelo PCDT, então neste estudo adotou-se o pressuposto de tratamento pelo período de doze meses ininterruptos (tabela 3).

Tabela 3 - Esquema terapêutico do infliximabe para o tratamento da EA segundo PCDT do Ministério da Saúde.

Mês	Aplicação	Observações
01	Semana 0, Semana 2	Dose de Ataque
02	Semana 06	Última Dose de Ataque
03	-	
04	Dose	
05	-	
06	Dose	
07	-	
08	Dose	
09	-	
10	Dose	
11	-	
12	Dose	
Total de Aplicações/Ano		08

Já para o ibuprofeno, utilizou-se para o cálculo do custo de tratamento a dosagem mínima prevista para o tratamento da EA, em pacientes adultos, correspondendo a 600 mg por dia.

Tabela 4 – Preço Máximo de Venda ao Governo dos medicamentos ibuprofeno e infliximabe utilizados na avaliação de impacto orçamentário - AIO.

Medicamento	Apresentação	Valor Unitário (R\$)	Valor anual (R\$)
Ibuprofeno	200 mg comprimido revestido	0,28	306,60
Infliximabe	Frasco Ampola com pó liofilizado 10mg/ml + 10 ml diluente	2.013,98	64.447,36

Fonte: CMED/ANVISA, 2014.

Para estabelecer a quantidade de frascos necessária para uma aplicação do Infliximabe utilizou-se como parâmetro o peso médio da população adulta brasileira, que segundo o IBGE é de 66,8 quilogramas. O peso foi obtido pelo cálculo da média, conforme a faixa etária compreendida entre 20 e 45 anos de idade, composta por sexo masculino e feminino ¹⁴.

Os cálculos foram processados por meio de planilha eletrônica simples no programa *Excel*. Todos os valores monetários estão baseados na moeda brasileira – REAL. Não foi aplicada taxa de desconto para a AIO.

Horizonte Temporal

O horizonte temporal desse impacto orçamentário é de cinco anos, conforme recomendação das diretrizes metodológicas para análise de impacto orçamentário do Ministério da Saúde. Na definição desta projeção levou-se em consideração também a necessidade de um tempo maior, dada a difusão gradual do medicamento no sistema de saúde ⁸.

Perspectiva

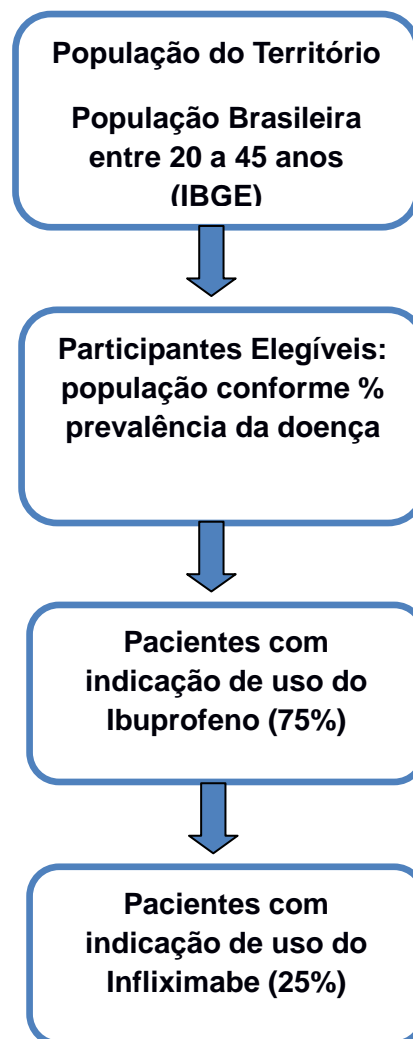
A perspectiva adotada é a do Sistema Único de Saúde, e os custos estão projetados para o país.

Quadro Analítico

Considerou-se para o modelo da AIO a taxa de incidência de 0,64% como forma de entrada do paciente e a prevalência como a taxa de permanência e de pessoas em tratamento da EA ¹⁵.

Além das taxas de incidência e prevalência, utilizou-se para a estimativa da população elegível do Infiximabe e do Ibuprofeno conforme dados da população do IBGE, (figura 1). Para a população elegível ao ibuprofeno considerou-se 75% da população.

Figura 1 – Método para definição da população de interesse.



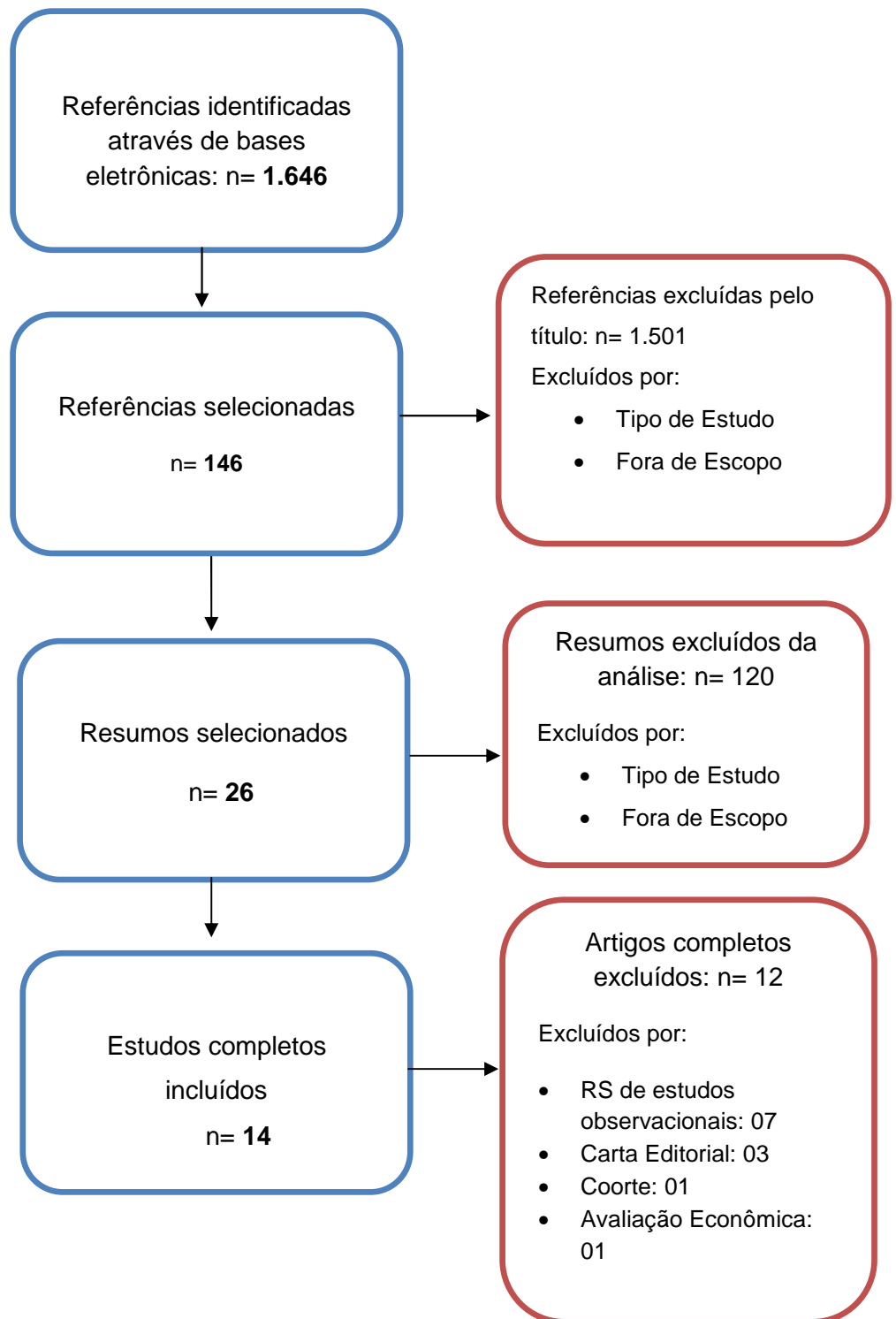
A estimativa de população brasileira atual, bem como a sua projeção foi baseada no dado do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

A faixa etária considerada foi a estabelecida no PCDT, bem como o percentual de 25% aplicado para cálculo do número de pacientes elegíveis para o uso do Infliximabe, dado que “cerca de 75% dos casos de EA responderão aos AINEs”³.

A premissa adotada para o modelo de AIO foi que 100% da população elegível para o tratamento com infliximabe terá acesso garantido ao medicamento e que o utilizará de maneira correta e pelo tempo determinado no estudo. Não foi possível estimar o número de pacientes que estão excluídos pelos motivos especificados no protocolo: hipersensibilidade e contraindicação absoluta.

3. Resultados

A busca realizada da revisão sistemática localizou 1.646 artigos dos quais 146 foram selecionados para a leitura dos resumos e 26 para leitura completa. Destes, 14 artigos foram incluídos e analisados, conforme mostra a figura 2. Os motivos de exclusão dos artigos foram relatados no fluxograma (figura 2).

Figura 2 – Fluxograma de seleção de artigos

Dos 14 artigos incluídos, todos foram realizados fora do Brasil. A grande maioria dos estudos foi desenvolvido em ambiente hospitalar e incluíram pacientes adultos, com exceção de Çakir et al. A tabela 5 descreve as características dos estudos como: cidades e países de desenvolvimento, idade dos pacientes, método de detecção da doença, amostra populacional e a data da coleta dos dados dos respectivos estudos incluídos na revisão sistemática.

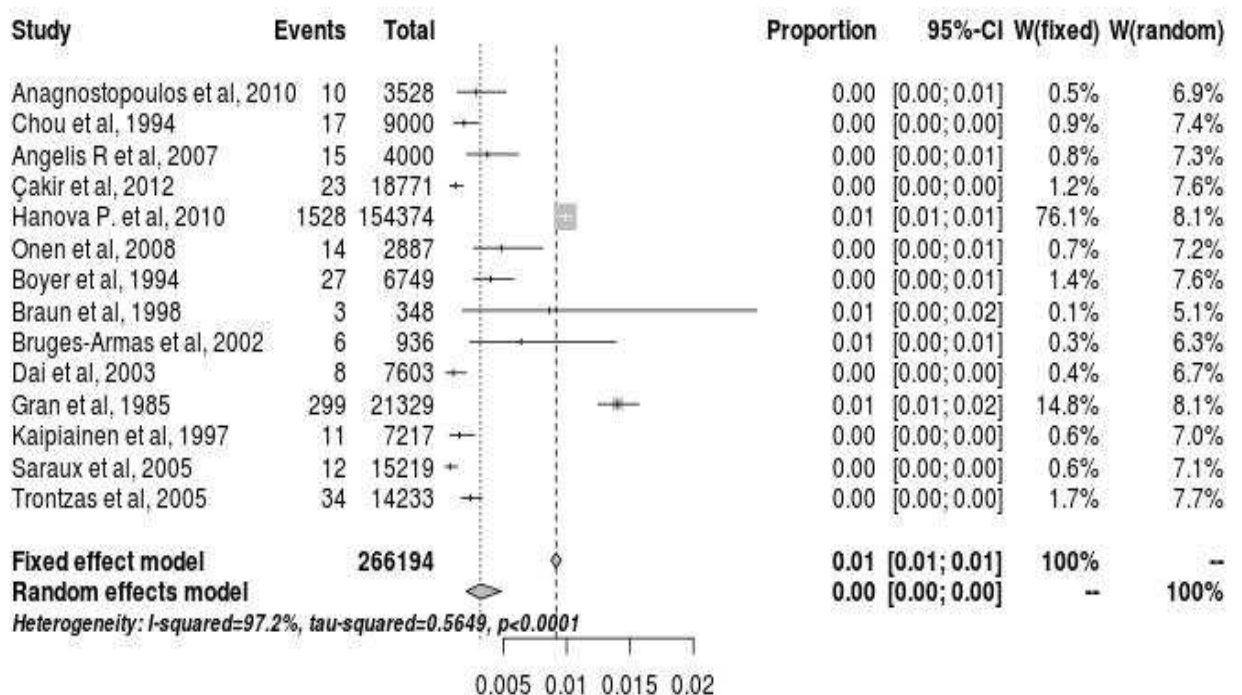
Tabela 5 – Descrição e características dos estudos incluídos na revisão sistemática da prevalência da EA

NOME	Tipo estudo	DATA COLETA	CIDADE	LOCAL COLETA	DIAGNOSTICO	IDADE	METODO DETECÇÃO	n	PREVALÊNCIA	Obs
Anagnostopoulos et al 2010.	Transversal	Abril 2007 a junho 2008	Magnésia, Grécia	Domicílio e Hospital	Espondilite	≥ 50 anos	Questionário, Exame Clínico, teste laboratorial e de imagem	3528	0,29% ¹⁶	Responderam ao questionário 1.705 pessoas, sendo diagnosticadas com EA 5 pessoas, sendo 4 do sexo masculino e 01 do sexo feminino 95% CI 0,28 – 0,94
Chou et al 1994	Transversal	NR	Hen-San, Sien Dien e Cu-Tien em Taiwam	Domicilio e hospital	Espondilite	≥20 anos	Questionário, exame clínico, laboratorial e de imagem	9000	0,19% ¹⁷	New York Criteria
De Angelis R de, Salaffi F, Grassi W; 2007	Transversal	abril e junho de 2004	Marche, Itália	ambulatorio	Espondilite	> 18 anos	Questionário, exame clínico, laboratorial e de imagem	4000	0,37% ¹⁸	95% IC 0,23-0,49 European Spondyloarthritis Study Group (ESSG) e New York Criteria
Çakir et al 2012	Transversal	NR	Havsa, Turquia	domicílio, ambulatorio centro de saúde e hospital	Espondilite	>6 anos	Questionário, exame clínico, laboratorial e de imagem	18771	0,12% ¹⁹	95% IC 0,114 – 0,126; Rome Criteria
Hanova P, Pavelka K, Holcatova I, Pikhart H; 2010	Transversal	Registros anteriores a 1º de março de 2002	Budejovice e Cheb, República Checa	domicílio, ambulatorio centro de saúde e hospital registros médicos de especialistas e de clínicos gerais	Espondilite	≥16 anos	Avaliação dos exames dos pacientes já diagnosticados	154374	0,99% ¹⁵	95% 80.8-109.2/100 000 New York Criteria
Onen et al, 2008	Transversal	NR	Izmir, Turquia	Domicílio e Hospital	Espondilite	≥20 anos	Questionário, entrevista por telefone com médico reumatologista, exame clínico e de imagem Registros dos pacientes diagnosticados com revisão de exames clínicos, laboratoriais e	2887	0,49% ²⁰	95% IC 0,22-0,77
Boyer et al, 1994	Transversal	NR	Alaska, Canadá	Registro do Serviço de Saúde de Áreas Nativas do Alaska	Espondilite	≥20 anos	Questionário, entrevista por telefone com médico reumatologista, exame clínico e de imagem Registros dos pacientes diagnosticados com revisão de exames clínicos, laboratoriais e	6749	0,40% ²¹	Amor e ESSG criteria

NOME	Tipo estudo	DATA COLETA	CIDADE	LOCAL COLETA	DIAGNOSTICO	IDADE	de imagem METODO DETECÇÃO	n	PREVALÊNCIA	Obs
Braun et al, 1998	Transversal	NR	Berlin, Alemanha	NR	Espondilite	≥ 23 anos	Questionário, exame clínico, laboratorial e de imagem	348	0,86% ²²	1984 Revised New York Criteria e ESSG
Bruges-Armas et al, 2002	Transversal	NR	Ilha Terceira, Açores	NR	Espondilite	≥ 50 anos	Questionário, exame clínico, laboratorial e de imagem	936	0,60% ²³	95% IC 1984 Revised New York Criteria
Dai et al, 2003	Transversal	Set. 1997 a marco de 1998	Xangai, China	Domicílio e Hospital	Espondilite	≥ 15 anos	Questionário, exame clínico, laboratorial e de imagem	7603	0,11% ²⁴	IC 95% 0,03-0,19% 1984 Revised New York Criteria
Gran et al, 1985	Transversal	1979 – 1980	Tromso, Noruega	Domicílio e Hospital	Espondilite	20 -49 anos mulher e 20 -54 anos homem	Questionário, exame clínico, laboratorial e de imagem	21329	1,40% ²⁵	New York Criteria
Kaipainen et al, 1997	Transversal	1978 – 1980	Finlândia	NR	Espondilite	≥ 30 anos	NR	7217	0,15% ²⁶	1984 Revised New York Criteria e ESSG
Saroux et al, 2005	Transversal	NR	Bretanha, França	Domicílio e Hospital	Espondilite	> 18 anos	Questionário, exame clínico, laboratorial e de imagem	15219	0,08% ²⁷	95% CI 0.03% - 0.15% Avaliação e opinião de especialista (reumatologista)
Trontzas et al, 2005	Transversal	NR	Grécia	Domicílio e Hospital	Espondilite	≥ 19 anos	Questionário, exame clínico e laboratorial	14233	0,24% ²⁸	95% IC 0,16-0,32 1984 Revised New York Criteria

Em relação à prevalência, o resultado encontrado foi de uma média ponderada de 0,564%, conforme demonstrado no *forest plot* da figura 3. Para o cálculo desse valor, adotou-se a medida de efeito aleatório devido à heterogeneidade entre os estudos transversais analisados. Isto se explica devido à utilização de diferentes metodologias tanto para diagnóstico da doença, quanto para à variância na amostragem e na faixa etária delimitada nos estudos.

Figura 3 – Gráfico da média ponderada da prevalência de EA



O cálculo da população elegível para o tratamento da EA está apresentado na tabela 6. O cálculo considera a faixa etária de 20 a 45 anos de idade, multiplicado pela prevalência da doença e pelo percentual de pacientes que respondem ou não ao AINE³.

Tabela 6 – Cálculo da população alvo para o tratamento da espondilite anquilosante

População Brasileira (20-45 anos)	População com EA	População Elegível para o uso de AINE (Ibuprofeno) (75%)	População Elegível para o uso de Infiximabe (25%)
83.671.731*	471.909	353.932	117.977

Fonte: * IBGE – Projeção da População Total por Idade Simples 2014

Para projetar a população com EA no horizonte temporal proposto utilizamos o pressuposto de que a incidência da doença é de 0,64%, o que nos permitiu estimar que a cada ano teremos um número de aproximadamente 3 mil casos novos da doença, sendo que 25% desses não responderão ao tratamento com AINE, podendo ser indicado uso de Infiximabe (tabela 7).

Para o cálculo adotamos a fórmula:

Ano de projeção = nº de casos ano anterior + % da taxa incidência.

Tabela 7 - Projeção da População brasileira e cálculo da população alvo para o tratamento da EA com infliximabe nos próximos 5 anos.

Ano	População Brasileira (20-45 anos)	Nº de Total de Casos de EA (incidência de 0,64%)	População Elegível para o uso de AINE (Ibuprofeno) (75%)	População Elegível para o uso de Infiximabe (25%)
2015	84.311.914*	474.929	356.197	118.732
2016	84.925.082*	477.969	358.477	119.492
2017	85.511.563*	481.028	360.771	120.257
2018	86.071.822*	484.334	363.251	121.084

* IBGE – Projeção da População Total por Idade Simples

Cálculo do valor do tratamento por paciente

Cenário de Referência – Ibuprofeno

Para a AIO foi necessário estimar a quantidade de Ibuprofeno a ser utilizado pelo mesmo período de tratamento do cenário alternativo. Desta forma apresentamos na tabela 8 o valor do tratamento anual com este medicamento.

Tabela 8 – Cálculo do tratamento com Ibuprofeno por paciente

Duração Tratamento	Quantidade	Valor Unitário	Total
1 dia	3 comprimidos	0,28	0,84
1 ano	1.095 comprimidos	0,28	306,60

Fonte: CMED – ANVISA, 2014

Cenário Alternativo – Infliximabe

O Cálculo da quantidade de medicamento por paciente a ser utilizado para cada aplicação, adotando como pressuposto o peso médio de 66,8 kg, temos:

Peso: 66,8 Kg

Infliximabe: 5 mg/kg

Apresentação: 100 mg/frasco ampola

Logo: $\frac{66,8 \times 5 \text{ mg}}{100} = 3,34$ frascos / aplicação

100

Considerando o esquema terapêutico e a quantificação de medicamento o custo unitário do tratamento por paciente é de R\$ 8.803,85 para a primeira dose de tratamento e de R\$ 64.670,80 referente ao primeiro ano de tratamento (tabela 9)

Tabela 9 – Cálculo do tratamento com Infiximabe por paciente

Duração do Tratamento	Quantidade de Medicamento	Valor Unitário	Sub total	Adicional de custos com insumos e RH	TOTAL GERAL
1 dose	04 frascos	2.013,98	8.055,92	27,93	8.083,85
1 ano	32	2.013,98	64.447,36	223,44	64.670,80

Impacto Orçamentário Total

Ao avaliar o impacto orçamentário total, observou-se que o impacto do ibuprofeno, primeira linha de tratamento, representa ao Ministério da Saúde um gasto de aproximadamente 108 milhões de reais no presente ano e de 111 milhões de reais ao final de cinco anos, conforme tabela 10. No entanto, ao comparar esse tratamento com a terceira linha de tratamento, ainda que com uma população mais restrita, o gasto com o tratamento da EA passa de 7.6 bilhões de reais em 2014 para 7.8 bilhões em 2018 (tabela 11).

Tabela 10 – Custos com o tratamento da EA considerando o Cenário de Referência – ibuprofeno.

Ano	Nº de pacientes	Total (R\$)
2014	353.932	108.515.551,20
2015	356.197	109.210.000,20
2016	358.477	109.909.048,20
2017	360.771	110.612.388,60
2018	363.251	111.372.756,60

Tabela 11 - Custos com o tratamento da EA considerando o Cenário Alternativo - infliximabe

Ano	Nº de pacientes	Total (R\$)
2014	117.977	7.629.666.971,60
2015	118.732	7.678.493.425,60
2016	119.492	7.727.643.233,60
2017	120.257	7.777.116.395,60
2018	121.084	7.830.599.147,20

Impacto Orçamentário Incremental (IOI)

A diferença entre os custos dos cenários alternativo e de referência está apresentada na tabela 12.

Tabela 12 – Impacto Orçamentário Incremental

Ano	Cenário Alternativo	Cenário de Referência	IOI (R\$)
2014	7.629.666.971,60	108.515.551,20	+7.521.151.420,40
2015	7.678.493.425,60	109.210.000,20	+7.569.283.425,40
2016	7.727.643.233,60	109.909.048,20	+7.617.734.185,40
2017	7.777.116.395,60	119.612.388,60	+7.666.504.007,00
2018	7.830.599.147,20	111.372.756,60	+7.719.226.390,60

Discussão

As limitações nos benefícios das terapias convencionais para a EA, medidos principalmente pela melhora da dor, da capacidade funcional e da redução da velocidade de progressão da doença apontaram para a necessidade de desenvolvimento de novas opções terapêuticas para a doença ²⁹. Neste cenário surgem os Anti TNF's como agentes que podem auxiliar no controle do curso da EA, com melhorias significativas da qualidade de vida dos pacientes.

O resultado da utilização do infliximabe produz uma rápida e significativa melhora na atividade da doença, com melhora da condição clínica observada já após a primeira infusão, sendo mantida nas infusões subsequentes. Cerca de 54% dos pacientes, entre as semanas 14 e 30 de tratamento apresentaram melhora no BASDAI, além de melhoras nos índices de escalas de medida de dor ²⁹.

Os custos apresentados neste estudo são referentes aos valores dos medicamentos, não sendo considerados os custos com eventos adversos e relacionados. A diferença na projeção do impacto orçamentário incremental ao final do horizonte temporal será de R\$ 198.074.970,20, ou seja, ao longo dos cinco anos esse é o valor previsto para custeio do tratamento com o infliximabe.

Também não estão inseridos os valores relativos às necessidades de estruturação de serviços e de toda a logística necessária para a utilização do infliximabe. Uma vez que este medicamento, por sua via de administração ser intravenosa, exige serviços especializados na área de reumatologia para uso adequado e racional. Em função disso, é importante também considerar que além da logística são necessários profissionais treinados para o manejo dos pacientes, o que é um grande desafio em algumas regiões do país.

Os valores calculados para esse medicamento consideram um peso médio da população brasileira de aproximadamente 66,8 quilogramas¹³. Isso significa que cada paciente não chega a utilizar três frascos e meio de medicamento, havendo sobra de medicamento em cada aplicação.

Dado o custo elevado do Infliximabe é necessário que a rede pública adote providências no sentido de criar mecanismos e arranjos para identificar sua possível população elegível para uso do medicamento e organizar seus esquemas

terapêuticos de modo a otimizar a aplicação do medicamento evitando o desperdício de doses.

Não consideramos alteração do percentual de 25% da população que terá indicação para uso do Infliximabe com base no PCDT da doença. Além de levar em conta também que, uma vez definido em protocolo publicado pelo Ministério da Saúde torna-se compulsória a dispensação do medicamento para os pacientes que não respondem ao AINE, sendo uma demanda que o Estado deve atender ³.

Apesar do elevado custo para a saúde pública, de mais de 7 bilhões e meio de reais por ano, o medicamento apresenta, em comparação indireta com outros medicamentos biológicos, resultados que apontam para melhoria da condição clínica dos pacientes, medida por meio do BASDAI ⁶. Dados de efetividade do tratamento, com o seguimento dos critérios apontados no PCDT para utilização do Infliximabe justificaram sua incorporação, uma vez que assistir os pacientes portadores da EA de forma integral e garantir sua qualidade de vida são compromissos do estado brasileiro em suas diferentes esferas de gestão.

Considerações Finais

A incorporação do infliximabe para o tratamento da EA requer do SUS a ampliação do financiamento não só para a aquisição do medicamento, bem como de estruturação e qualificação de profissionais para atuarem em serviços especializados. Neste estudo apontamos somente o custo com o medicamento e com insumos básicos necessários à sua infusão, sem descrever custos necessários à logística já mencionada.

Custos com recaídas após períodos de remissão da doença não foram estudados, assim podem haver, no horizonte temporal previsto, alterações nos valores, uma vez que tempo de tratamento e custos com monitorização dos pacientes não estão adicionados. Neste sentido são necessários estudos que possam complementar esta análise com dados relativos a estes custos não mensurados e que também têm impacto para o sistema de saúde.

Mesmo considerando que o Infliximabe, além do alto custo, requer aparatos tecnológicos densos para sua utilização, acreditamos que sua utilização em pacientes graves e que não respondem às terapias convencionais é essencial e

deve ser recomendado. Dessa forma, propõe-se também que os gestores das redes de saúde, respeitadas às suas respectivas competências, organizem sua rede assistencial de forma a otimizar e racionalizar o uso do medicamento, visando ampliação do acesso e redução de desperdício e sobra.

Fonte de Financiamento

Estudo não financiado.

Conflitos de Interesse

Nenhum dos autores trabalha ou mantém vínculo com fabricante do medicamento, associação de pacientes, ou outra organização que tenha interesse no estudo, portanto não há conflito de interesse.

Referências Bibliográficas

1. Gouveia EB, Elmann D, Morales MS de A. Espondilite Anquilosante e uveíte: uma revisão. *Rev Brasileira de Reumatologia*. 2012; 52(5): 742-756.
2. Heldmann F, Brandt J, Horst-Bruinsma IE van der, Landewe R, Sieper J, Burmester GR et al. The European Ankylosing Spondylitis Infliximab Cohort (EASIC): a European multicentre study of long-term outcomes in patients with ankylosing spondylitis treated with infliximab. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2011; 29: 672-680.
3. Ministério da Saúde. Portaria nº 640, de 24 de julho de 2014. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Espondilite Ancilosante. *Diário Oficial da União* 25 jul 2014; Seção 1.
4. Torres TM, Ciconelli RM. Instrumentos de Avaliação em Espondilite Anquilosante. *Rev Bras Reumatologia*. 2006; 46 (1): 52-59.
5. Salas JM, Gomáriz EM, Collantes E. Meta-Analysis of Efficacy of Anti-TNF Alpha Therapy in Ankylosing Spondylitis Patients. *Clin. Reumatol*. 2007; 3(5): 204-212.
6. Prado TSG, Tura BR, Correia MG, Santos M. Revisão sistemática e comparação indireta entre medicamentos biológicos para espondilite anquilosante. Dissertação de mestrado. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Cardiologia, 2014.
7. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes Metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.
8. Da Silva ALF, Ribeiro RA, Santos VCC, Elias FTS, D'Oliveira ALP, Polanczyk

- CA. Diretriz para análises de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no Brasil. Cad. Saúde Pública, 2012; 28(7): 1223-1238.
9. Mauskopf JA, Sullivan SD, Annemans L, Caro J, Mullins CD, Nuijten M, et al. Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices--budget impact analysis. Value Health. 2007; 10 (5): 336-347
 10. Drummond MF, O'Brian B, Stoddart GL & Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes. 2ª ed. Oxford Medical Publications, Oxford: 1997.
 11. SIGTAP: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>, Último acesso em 27/07/2014.
 12. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Câmara de regulação de Medicamentos. Preços máximos de medicamentos por princípio ativo, para compras públicas preço de fábrica e preço máximo de venda ao governo. [atualizada em 2014 jul 30; acesso em 2014]. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/97/fa0b804553b8f25f75f5985/LI_STA_CONFORMIDADE_GOV_2014-07-30.pdf?MOD=AJPERES.
 13. Banco de preços em saúde: <http://bps.saude.gov.br/visao/consultapublica/index.cfm#>. Último acesso em 12/11/2014.
 14. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo demográfico 2010. [acesso em 04 ago 2014]. Disponível em: <http://censo2010.ibge.gov.br/>
 15. Hanova P, Pavelka K, Holcatova I, Pikhart H. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, and reactive arthritis in the first descriptive population-based study in the Czech Republic. Scandinavian J Rheumatology. 2010; 39:310–317.

16. Anagnostopoulos I, Zinzaras E, Alexiou I, Papathanasiou AA, Davas E, Koutroumpas A, et al. The prevalence of rheumatic diseases in central Greece: a population survey. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2010; 11:98.
17. Chou CT, Pei L, Chng DM, Lee CF, Schumacher HR, Liang MH. Prevalence of rheumatic disease in Taiwan: a population study of urban, suburban, rural differences. *J Rheumatology*. 1994; 21: 302-306
18. De Angelis R, Salaffi F, Grassi W. Prevalence of spondyloarthropathies in an Italian population sample: a regional community-based study. *Scandinavian J Rheumatology*. 2007;36:14–21.
19. Çakır N, Pamuk ON, Dervis E, Imeryuz N, Uslu H, Benian O, et al. The prevalences of some rheumatic diseases in western Turkey: Havsa study. *Rheumatol Int*. 2012; 32: 895–908.
20. Onen F, Akar S, Birlik M, Sari I, Khan MA, Gurler O. Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritides in an urban area of Izmir, Turkey. *J Rheumatology*. 2008; 35: 305-309.
21. Boyer GS, Templin DW, Cornoni-Huntley JC, Everett DF, Lawrence RC, Heyse SF et al. Prevalence of spondyloarthropathies in Iaskan Eskimos. *J Rheumatology*. 1994; 21: 2292 – 2297.
22. Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A, et al. Prevalence of spondyloarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis & Rheumatism*. 1998; 41 (1): 58-67.
23. Bruges-Armas J, Lima C, Peixoto MJ, Santos P, Mendonça D, Da Silva DM, et al. Prevalence of spondyloarthritis in Terceira, Azores: a population based study. *Ann Rheum Disease*. 2002; 61:551–553
24. Dai SM, Han XH, Zhao DB, Shi YQ, Liu Y, Meng JM. Prevalence of rheumatic symptoms, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and gout in Shanghai, China: a COPCORD study. *J. Rheumatology*. 2003; 30: 2245-2251.

25. Gran JT, Husby G, Hordvik DM. Prevalence of ankylosing spondylitis in males and females in a young middle-aged population of Tromsø, northern Norway. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1985; 44: 359-367.
26. Kaipainen-Seppänen O¹, Aho K, Heliovaara M. Incidence and prevalence of ankylosing spondylitis in Finland. *J Rheumatology*. 1997; 24(3): 496-499.
27. Saraux A, Guillemin F, Guggenbuhl P, Roux CH, Fardellone P, Bihan EL, et al. Prevalence of spondyloarthropathies in France: 2001. *Ann Rheum Disease*. 2005; 64: 1431–1435.
28. Trontzas P, Andrianakos A, Miyakis S, Pantelidou K, Vafiadou E, Garantziotou V, et al. Seronegative spondyloarthropathies in Greece: a population-based study of prevalence, clinical pattern, and management. The ESORDIG study. *Clin Rheumatology*. 2005; 24: 583–589.
29. Braun J, Sieper J, Breban M, Collantes-Estevez E, Davis J, Inman R et al. Anti-tumour necrosis factor a therapy for ankylosing spondylitis: international experience. *Ann Rheum Disease*. 2002; 61(Suppl III) iii51–iii60.
30. Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. Bula Infliximabe [Internet]. 2014. Available from: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmResultado.asp#
31. Prati-Donaduzzi. Bula Ibuprofeno [Internet]. 2014. Available from: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asppNuTransacao=9542402013&pldAnexo=1861653.
32. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Caro JJ, Lee KM, Minchin M et al. Budget Impact Analysis – Principles of good practice: report of the ISPOR 2012 budget impact analysis II task force. *Value in Health*. 2014; 17: 5-14.