



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Nélia de Fátima Martins da Silva

**Consumos Hospitalares de Medicamentos
Biológicos sob Regime Excecional de
Comparticipação e de Registo**

Dissertação no âmbito do Mestrado em Biotecnologia Farmacêutica orientada pelo Professor Doutor Sérgio Paulo Magalhães Simões e pelo Professor Doutor Artur Manuel de Sousa Mendes Moura e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

Setembro de 2019

CONSUMOS HOSPITALARES DE MEDICAMENTOS
BIOLÓGICOS SOB REGIME EXCECIONAL DE
COMPARTICIPAÇÃO E DE REGISTO

Nélia de Fátima Martins da Silva

Dissertação no âmbito do Mestrado em Biotecnologia Farmacêutica orientada pelo Professor Doutor Sérgio Paulo Magalhães Simões e pelo Professor Doutor Artur Manuel de Sousa Mendes Moura, apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

Coimbra, 2019

Agradecimentos

Tenho a maior convicção de que, nada na vida de consegue sozinho e, por isso, este trabalho não é exceção. Existem pessoas especiais que nos motivam a ser, e a fazer melhor todos os dias, e a minha dissertação é o resultado de todas essas pessoas. Foi sem dúvida um trabalho desafiante que meteu à prova todas as minhas capacidades. Contudo, hoje sinto-me orgulhosa por ter conseguido superar todas as dificuldades que enfrentei.

Quero assim, agradecer em especial, à minha família por todo o apoio e encorajamento que me deram ao longo de toda a minha vida mas, especialmente, neste último ano. Obrigada por permitirem a realização de mais um sonho e me darem asas para voar mais alto. Este trabalho é o reflexo das pessoas brilhantes que são comigo. E de vocês, não poderia pedir mais nem melhor. Obrigada por me fazerem uma pessoa feliz. Devo a vocês o meu sucesso.

Ao Professor Doutor Artur Mendes Moura, obrigada por ter embarcado neste desafio comigo e me ter possibilitado um crescimento enorme a nível pessoal e profissional. Fico eternamente agradecida pela disponibilidade, prontidão e conhecimento que me concedeu numa fase tão desafiante da minha vida. A sua contribuição foi fundamental para o sucesso deste trabalho. Sou hoje uma pessoa mais confiante por me ter feito sempre acreditar que este projeto era possível.

Ao Professor Doutor Sérgio Simões, obrigada por ter aceite orientar este projeto. Além disso, fico extremamente agradecida por todos os ensinamentos durante o meu percurso académico de 5 anos. Foi sem margem de dúvidas, uma inspiração para que eu me sentisse capaz de embarcar para uma área de trabalho diferente.

Institucionalmente também agradeço ao Infarmed pela disponibilização das bases de dados referente ao registo mínimo de medicamentos, sem a qual a realização deste estudo não teria sido de todo possível. Em especial à Doutora Cláudia Furtado por ter concedido a autorização no acesso a todos os dados necessários e à Dra. Isabel Tovar pela prontidão prestada em qualquer dúvida que fosse surgindo.

A todos os meus amigos, por me concederem sempre os melhores conselhos, quando a falta de motivação e ânimo chegava. Obrigada!

Hoje, encerrar esta etapa, para mim não significa o fim mas, o início de um novo ciclo.

Um bem-haja a todos vocês!

Resumo

O aparecimento dos medicamentos biológicos no mercado nacional veio revolucionar o tratamento de doenças graves e de mau prognóstico, tendo repercussões tanto a nível pessoal como social e, por isso, o seu potencial inovador em saúde marcou o início de uma nova era de tratamentos.

Associado ao poder de inovação destas terapias surgiram preços elevados, podendo ter sido criada uma dificuldade ao seu acesso.

Com o objetivo de minimizar estas dificuldades, muitos destes medicamentos estão ao abrigo de um regime excecional de comparticipação, em que o Serviço Nacional de Saúde financia a 100% estes regimes de tratamentos, levando à isenção de encargos por parte do doente.

Contudo, numa tentativa de monitorizar o consumo destes medicamentos biológicos, constantes na Portaria n.º 48/2016 de 22 de março, e suas alterações, tornou-se obrigatório um registo mínimo para a dispensa deste tipo de medicamentos. É com base nestes registos que se procedeu à elaboração do presente estudo que tem como objetivo principal a caracterização do consumo hospitalar em Portugal dos medicamentos biológicos identificados para o registo mínimo e indicados para o tratamento da artrite reumatóide, artrite psoriática, artrite idiopática juvenil poliarticular, psoríase em placas e espondilite anquilosante.

O estudo inicial de base populacional pretende mostrar o consumo real destes medicamentos nos anos de 2016 e 2017, permitindo avaliar discrepâncias a nível regional, diferenças de consumo para medicamentos indicados para a mesma doença e diferenças nos padrões de prescrição entre o serviço público de saúde e o privado.

Palavras-chave: medicamentos biológicos; consumos hospitalares; psoríase em placas; artrite reumatóide; espondilite anquilosante; artrite psoriática; artrite idiopática juvenil poliarticular.

Abstract

The emergence of biological medicines on the national market has revolutionized the treatment of serious and bad prognosis diseases, having repercussions on both personal and social levels, and that is why its innovative health potential, marked the beginning of a new era of treatments.

Associated with the innovative power of these therapies, high prices and difficulties in their access may have been created.

In order to minimize these difficulties, many of these medicines are under an exceptional reimbursement system, whereby the National Health Service finances 100% of this treatment and so the patient doesn't have to pay anything.

However, in order to control the consumption of these biological medicines, present at the Ordinance n°. 48/2016 of March 22, a minimum registration for dispensing this type of medicines has become mandatory. Based on these records, the present study was designed to characterize the hospital consumption in Portugal of the biological medicines covered by the minimum registration and indicated for the treatment of rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, polyarticular juvenile idiopathic arthritis, plaque psoriasis and ankylosing spondylitis.

The initial population-based study aims to show the real consumption of these medicines in 2016 and 2017, allowing assessing to regional discrepancies, differences in drug uses and different prescribing patterns between public and private health services.

Keywords: biological medicines; hospital consumptions; rheumatoid arthritis; psoriatic arthritis; polyarticular juvenile idiopathic arthritis; plaque psoriasis and ankylosing spondylitis.

Índice

Agradecimentos	III
Resumo.....	V
Abstract.....	VII
Índice de Gráficos	XI
Índice de Tabelas	XIII
Lista de Acrónimos e Abreviaturas.....	XVII
Capítulo I. Utilização de medicamentos biológicos e a sustentabilidade do Sistema Nacional de Saúde	- I -
1. Introdução aos medicamentos biológicos.....	- 3 -
1.1. Enquadramento geral	- 3 -
1.2. Diferenças entre medicamentos biológicos e de síntese química.....	- 4 -
2. O Sistema Nacional de Saúde e o impacto dos biológicos	- 5 -
2.1. O estado da saúde em Portugal.....	- 5 -
2.2. Custos a nível mundial com medicamentos biológicos	- 6 -
2.3. Biossimilares como alternativa economicamente mais viável	- 7 -
3. O Sistema Nacional de comparticipação de medicamentos	- 10 -
3.1. Comparticipação de medicamentos.....	- 10 -
3.2. A necessidade de comparticipação no acesso à terapêutica.....	- 10 -
3.3. Sistemas de comparticipação a nível nacional.....	- 12 -
4. Registo mínimo obrigatório de dispensa de medicamentos.....	- 15 -
4.1. O que é o registo mínimo obrigatório de medicamentos	- 15 -
4.2. Medicamentos e indicações terapêuticas sobre obrigatoriedade de registo.....	- 16 -
4.2.1. Psoríase em placas.....	- 16 -
4.2.2. Artrite reumatoide.....	- 17 -
4.2.3. Espondilite anquilosante.....	- 18 -
4.2.4. Artrite psoriática	- 19 -
4.2.5. Artrite idiopática juvenil poliarticular	- 20 -
4.3. Necessidade e importância de registo deste tipo de medicamentos.....	- 20 -
Capítulo 2. consumos hospitalares de medicamentos biológicos de acordo com a Portaria n.º 48/2016.....	- 23 -
1. Introdução	- 25 -
2. Objetivos.....	- 25 -
3. Metodologia	- 25 -
3.1. Desenho do estudo.....	- 25 -
3.2. População em estudo	- 25 -

3.3.	Período em observação.....	- 25 -
3.4.	Critérios de inclusão e de exclusão.....	- 25 -
3.4.1.	Critérios de inclusão	- 25 -
3.4.2.	Critérios de exclusão	- 26 -
4.	Programas informáticos	- 26 -
5.	Operacionalização e estabilização da base de dados	- 26 -
6.	Resultados	- 29 -
6.1.	Consumos hospitalares de medicamentos biológicos	- 29 -
6.1.1.	Consumos hospitalares por doença	- 33 -
6.1.2.	Consumos hospitalares por medicamento.....	- 36 -
Capítulo 3. Perfil dos doentes sob terapêutica biológica de acordo com a Portaria n.º.48/2016		
- 43 -		
1.	Introdução	- 45 -
2.	Objetivos	- 45 -
2.1.	Objetivos gerais.....	- 45 -
2.2.	Objetivos específicos.....	- 45 -
3.	Metodologia	- 45 -
3.1.	Desenho do estudo	- 45 -
3.2.	População em estudo	- 45 -
3.3.	Critérios de inclusão e de exclusão	- 45 -
3.3.1.	Critérios de inclusão	- 45 -
3.3.2.	Critérios de exclusão	- 46 -
4.	Programas informáticos	- 46 -
5.	Operacionalização e estabilização da base de dados	- 46 -
6.	Resultados	- 47 -
6.1.	Caraterização e análise geral do perfil dos doentes	- 47 -
6.2.	Caraterização e análise do perfil dos doentes com psoríase em placas.....	- 55 -
6.3.	Caraterização e análise do perfil dos doentes com artrite reumatoide.....	- 63 -
6.4.	Caraterização e análise do perfil dos doentes com espondilite anquilosante.....	- 71 -
6.5.	Caracterização e análise do perfil dos doentes com artrite psoriática	- 78 -
6.6.	Caracterização e análise do perfil dos doentes com artrite idiopática juvenil poliarticular	- 86 -
Capítulo 4. discussão dos estudos		- 93 -
Capítulo 5. Conclusão e Perspetivas Futuras		- 109 -
Bibliografia		- 115 -

Índice de Gráficos

Gráfico 1 - Quota de mercado do biossimilar infliximab.....	8 -
Gráfico 2 - Consumos totais dos medicamentos indicados na Portaria n.º. 48/2016 por Administração Regional de Saúde.....	30 -
Gráfico 3 - DDD totais consumidas por medicamento em Portugal Continental nos anos de 2016 e de 2017 ..	31 -
Gráfico 4 - DHD totais consumidas por medicamento em Portugal Continental nos anos de 2016 e de 2017 ..	32 -
Gráfico 5 - Consumos totais dos medicamentos biológicos em DDD constantes na Portaria n.º. 48/2016 para as doenças estipuladas.....	33 -
Gráfico 6 - Consumos totais dos medicamentos biológicos indicados na Portaria n.º. 48/2016 para o tratamento da PP	34 -
Gráfico 7 - Consumos totais dos medicamentos biológicos indicados na Portaria n.º. 48/2016 para o tratamento da AR.....	34 -
Gráfico 8 - Consumos totais dos medicamentos biológicos indicados na Portaria n.º. 48/2016 para o tratamento da EA	35 -
Gráfico 9 - Consumos totais dos medicamentos biológicos indicados na Portaria n.º. 48/2016 para o tratamento da AP	35 -
Gráfico 10 - Consumos totais dos medicamentos biológicos indicados na Portaria n.º. 48/2016 para o tratamento da AIJP	36 -
Gráfico 11 - Consumo total do Abatacept para as doenças indicadas na Portaria n.º. 48/2016.....	37 -
Gráfico 12 - Consumo total do Adalimumab para as doenças indicadas na Portaria n.º. 48/2016.....	37 -
Gráfico 13 - Consumo total do Anacinra para as doenças indicadas na Portaria n.º. 48/2016	38 -
Gráfico 14 - Consumo total do Certolizumab para as doenças indicadas na Portaria n.º. 48/2016	38 -
Gráfico 15 - Consumo total do Etanercept para as doenças indicadas na Portaria n.º. 48/2016	39 -
Gráfico 16 - Consumo total do Golimumab para as doenças indicadas na Portaria n.º. 48/2016	39 -
Gráfico 17 - Consumo total do Infliximab para as doenças indicadas na Portaria n.º. 48/2016.....	40 -
Gráfico 18 - Consumo total do Tocilizumab para as doenças indicadas na Portaria n.º. 48/2016	40 -
Gráfico 19 - Consumo total do Ustecinumab para as doenças indicadas na Portaria n.º. 48/2016	41 -
Gráfico 20 - Consumo total do Secucinumab para as doenças indicadas na Portaria n.º. 48/2016.....	41 -
Gráfico 21 - Distribuição dos doentes em percentagem por ano e por género	48 -
Gráfico 22 - Distribuição dos doentes por diagnóstico nos anos de 2016 e de 2017	48 -
Gráfico 23 - Percentagem de doentes que apenas foram expostos a um único tipo de medicamento durante os anos de 2016 e 2017	50 -
Gráfico 24 - Percentagem de doentes que foram expostos a dois tipos de medicamentos durante os anos de 2016 e 2017	50 -

Gráfico 25 - Distribuição dos doentes por ARS por ano.....	- 51 -
Gráfico 26 - Percentagem de prescrições por local de prescrição nos anos de 2016 e 2017	- 52 -
Gráfico 27 - Distribuição dos doentes por ano e por sexo	- 56 -
Gráfico 28 - Percentagem de doentes com PP que apenas foram expostos a um único tipo de medicamento durante os anos de 2016 e 2017	- 57 -
Gráfico 29 - Percentagem de doentes com PP que foram expostos a dois tipos de medicamentos diferentes durante os anos de 2016 e 2017	- 58 -
Gráfico 30 - Distribuição dos doentes com PP por ARS e por ano.....	- 58 -
Gráfico 31 - Percentagem de doentes com PP por local de prescrição nos anos de 2016 e 2017.....	- 59 -
Gráfico 32 - Distribuição dos doentes por ano e por sexo	- 64 -
Gráfico 33 - Percentagem de doentes com AR que apenas foram expostos a um único tipo de medicamento durante os anos de 2016 e 2017	- 65 -
Gráfico 34 - Percentagem de doentes com AR que foram expostos a dois tipos de medicamentos diferentes durante os anos de 2016 e 2017	- 66 -
Gráfico 35 - Distribuição dos doentes por ARS por ano.....	- 66 -
Gráfico 36 - Percentagem de doentes com AR por local de prescrição nos anos de 2016 e 2017	- 67 -
Gráfico 37 - Distribuição dos doentes por ano e por sexo	- 72 -
Gráfico 38 - Percentagem de doentes com AR que apenas foram expostos a um único tipo de medicamento durante os anos de 2016 e 2017	- 73 -
Gráfico 39 - Percentagem de doentes com EA que foram expostos a dois tipos de medicamentos diferentes durante os anos de 2016 e 2017	- 74 -
Gráfico 40 - Distribuição dos doentes por ARS por ano.....	- 74 -
Gráfico 41 - Percentagem de doentes com EA por local de prescrição nos anos de 2016 e 2017.....	- 75 -
Gráfico 42 - Distribuição dos doentes por ano e por sexo	- 79 -
Gráfico 43 - Percentagem de doentes com AP que apenas foram expostos a um único tipo de medicamento durante os anos de 2016 e 2017	- 80 -
Gráfico 44 - Percentagem de doentes com AP que foram expostos a dois tipos de medicamentos diferentes durante os anos de 2016 e 2017	- 81 -
Gráfico 45 - Distribuição dos doentes por ARS por ano.....	- 82 -
Gráfico 46 - Percentagem de doentes com AP por local de prescrição nos anos de 2016 e 2017	- 82 -
Gráfico 47 - Distribuição dos doentes por ano e por sexo	- 87 -
Gráfico 48 - Percentagem de doentes com AIJP que apenas foram expostos a um único tipo de medicamento durante os anos de 2016 e 2017	- 88 -
Gráfico 49 - Distribuição dos doentes por ARS por ano.....	- 88 -
Gráfico 50 - Percentagem de doentes com AIJP por local de prescrição nos anos de 2016 e 2017.....	- 89 -

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Principais diferenças entre medicamentos de síntese química e medicamentos biológicos	4 -
Tabela 2 - Diplomas legais que estabelecem o regime excecional de comparticipação dos medicamentos biológicos indicados para o tratamento da AR, EA, AP, AIJP e PP	14 -
Tabela 3 - Etapas de estabilização inicial da base de dados do registo mínimo obrigatório referente aos anos de 2016 e 2017	27 -
Tabela 4 - Etapas de estabilização final da base de dados do registo mínimo obrigatório referente aos anos de 2016 e 2017	28 -
Tabela 5 - Número de entidades prescriptoras de medicamentos biológicos no ano de 2016 e de 2017	29 -
Tabela 6 - Consumos totais em DDD e DHDx10 ⁻³ por ano	30 -
Tabela 7 - Variações percentuais do consumo em DHD ARS nos anos de 2016 e 2017	31 -
Tabela 8 - Variação total do consumo dos medicamentos em DDD de 2016 para 2017	32 -
Tabela 9 - Etapa de estabilização da base de dados do registo mínimo obrigatório referente aos anos de 2016 e 2017	46 -
Tabela 10 - Número de doentes, transições entre anos e idade	47 -
Tabela 11 - Número de medicamentos utilizados por doente por ano	49 -
Tabela 12 - Percentagem de doentes do sexo feminino e masculino por local de prescrição no ano de 2016 ...	52 -
Tabela 13 - Percentagem de doentes do sexo feminino e masculino por local de prescrição no ano de 2017 ...	53 -
Tabela 14 - Idade média dos doentes tendo em conta o local de prescrição no ano de 2016	53 -
Tabela 15 - Idade média dos doentes tendo em conta o local de prescrição no ano de 2017	53 -
Tabela 16 - Percentagem de doentes tendo em conta o local de prescrição que tiveram a expostos a diferentes medicamentos em 2016	54 -
Tabela 17 - Percentagem de doentes tendo em conta o local de prescrição que tiveram a expostos a diferentes medicamentos em 2017	54 -
Tabela 18 - Diferenças na percentagem de prescrição entre o setor público e o setor privado para os dois medicamentos mais consumidos em 2016	55 -
Tabela 19 - Diferenças na percentagem de prescrição entre o setor público e o setor privado para os dois medicamentos mais consumidos em 2016	55 -
Tabela 20 - Número de doentes, transições entre anos e idade	55 -
Tabela 21 - Número de medicamentos utilizados por doente por ano	57 -
Tabela 22 - Percentagem de doentes com PP do sexo feminino e masculino por local de prescrição no ano de 2016	60 -
Tabela 23 - Percentagem de doentes com PP do sexo feminino e masculino por local de prescrição no ano de 2017	60 -
Tabela 24 - Idade média dos doentes com PP tendo em conta o local de prescrição no ano de 2016	60 -

Tabela 25 - Idade média dos doentes com PP tendo em conta o local de prescrição no ano de 2017	- 61 -
Tabela 26 - Percentagem de doentes tendo em conta o local de prescrição que tiveram a expostos a diferentes medicamentos em 2016	- 61 -
Tabela 27 - Percentagem de doentes tendo em conta o local de prescrição que tiveram a expostos a diferentes medicamentos em 2017	- 62 -
Tabela 28 - Diferenças na percentagem de prescrição entre o setor público e o setor privado para os dois medicamentos mais consumidos em 2016	- 62 -
Tabela 29 - Diferenças na percentagem de prescrição entre o setor público e o setor privado para os dois medicamentos mais consumidos em 2017	- 63 -
Tabela 30 - Número de doentes, transições entre anos e idade	- 63 -
Tabela 31 - Número de medicamentos utilizados por doente por ano	- 64 -
Tabela 32 - Percentagem de doentes com AR do sexo feminino e masculino por local de prescrição no ano de 2016	- 68 -
Tabela 33 - Percentagem de doentes com AR do sexo feminino e masculino por local de prescrição no ano de 2017	- 68 -
Tabela 34 - Idade média dos doentes com AR tendo em conta o local de prescrição no ano de 2016	- 68 -
Tabela 35 - Idade média dos doentes com AR tendo em conta o local de prescrição no ano de 2017	- 69 -
Tabela 36 - Percentagem de doentes tendo em conta o local de prescrição que tiveram a expostos a diferentes medicamentos em 2016	- 69 -
Tabela 37 - Percentagem de doentes tendo em conta o local de prescrição que tiveram a expostos a diferentes medicamentos em 2017	- 70 -
Tabela 38 - Diferenças na percentagem de prescrição entre o setor público e o setor privado para os dois medicamentos mais consumidos em 2016	- 70 -
Tabela 39 - Diferenças na percentagem de prescrição entre o setor público e o setor privado para os dois medicamentos mais consumidos em 2017	- 71 -
Tabela 40 - Número de doentes, transições entre anos e idade	- 71 -
Tabela 41 - Número de medicamentos utilizados por doente por ano	- 72 -
Tabela 42 - Percentagem de doentes com EA do sexo feminino e masculino por local de prescrição no ano de 2016	- 75 -
Tabela 43 - Percentagem de doentes com EA do sexo feminino e masculino por local de prescrição no ano de 2017	- 76 -
Tabela 44 - Idade média dos doentes com EA tendo em conta o local de prescrição no ano de 2016	- 76 -
Tabela 45 - Idade média dos doentes com EA tendo em conta o local de prescrição no ano de 2017	- 77 -
Tabela 46 - Percentagem de doentes tendo em conta o local de prescrição que tiveram a expostos a diferentes medicamentos em 2016	- 77 -
Tabela 47 - Percentagem de doentes tendo em conta o local de prescrição que tiveram a expostos a diferentes medicamentos em 2017	- 77 -

Tabela 48 - Diferenças na percentagem de prescrição entre o setor público e o setor privado para os dois medicamentos mais consumidos em 2016	- 78 -
Tabela 49 - Diferenças na percentagem de prescrição entre o setor público e o setor privado para os dois medicamentos mais consumidos em 2017	- 78 -
Tabela 50 - Número de doentes, transições entre anos e idade	- 79 -
Tabela 51 - Número de medicamentos utilizados por doente por ano	- 80 -
Tabela 52 - Percentagem de doentes com AP do sexo feminino e masculino por local de prescrição no ano de 2016	- 83 -
Tabela 53 - Percentagem de doentes com AP do sexo feminino e masculino por local de prescrição no ano de 2017	- 83 -
Tabela 54 - Idade média dos doentes com AP tendo em conta o local de prescrição no ano de 2016.....	- 84 -
Tabela 55 - Idade média dos doentes com AP tendo em conta o local de prescrição no ano de 2017.....	- 84 -
Tabela 56 - Percentagem de doentes tendo em conta o local de prescrição que tiveram a expostos a diferentes medicamentos em 2016	- 84 -
Tabela 57 - Percentagem de doentes tendo em conta o local de prescrição que tiveram a expostos a diferentes medicamentos em 2017	- 85 -
Tabela 58 - Diferenças na percentagem de prescrição entre o setor público e o setor privado para os dois medicamentos mais consumidos em 2016	- 85 -
Tabela 59 - Diferenças na percentagem de prescrição entre o setor público e o setor privado para os dois medicamentos mais consumidos em 2017	- 86 -
Tabela 60 - Número de doentes, transições entre anos e idade	- 86 -
Tabela 61 - Número de medicamentos utilizados por doente por ano	- 87 -
Tabela 62 - Percentagem de doentes com AIJP do sexo feminino e masculino por local de prescrição no ano de 2016	- 89 -
Tabela 63 - Percentagem de doentes com AIJP do sexo feminino e masculino por local de prescrição no ano de 2017	- 90 -
Tabela 64 - Idade média dos doentes com AIJP tendo em conta o local de prescrição no ano de 2016	- 90 -
Tabela 65 - Idade média dos doentes com AIJP tendo em conta o local de prescrição no ano de 2017	- 91 -
Tabela 66 - Percentagem de doentes tendo em conta o local de prescrição que tiveram a expostos a diferentes medicamentos em 2016	- 91 -
Tabela 67 - Percentagem de doentes tendo em conta o local de prescrição que tiveram a expostos a diferentes medicamentos em 2017	- 91 -
Tabela 68 - Diferenças na percentagem de prescrição entre o setor público e o setor privado para os dois medicamentos mais consumidos em 2016	- 92 -
Tabela 69 - Diferenças na percentagem de prescrição entre o setor público e o setor privado para os dois medicamentos mais consumidos em 2017	- 92 -

Lista de Abreviaturas e Acrónimos

EMA – Agência Europeia do Medicamento

OCDE – Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico

AR – Artrite Reumatóide

EA – Espondilite Anquilosante

AP – Artrite psoriática

AJJP – Artrite Idiopática Juvenil Poliarticular

PP – Psoríase em Placas

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

VTA – Valor Terapêutico Acrescentado

SNS – Sistema Nacional de Saúde

TNF – Fator de Necrose Tumoral

FR – Fator Reumatoide

ARS – Administração Regional de Saúde

ULS – Unidade Local de Saúde

DDD – Dose Diária Definida

DHD – DDD/1000 habitantes/dia

RRHR – Rede de Referência Hospitalar de Reumatologia

TNF- α – Fator de Necrose Tumoral alfa

EULAR – *European League Against Rheumatism*

CAPÍTULO I.

UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS E A SUSTENTABILIDADE DO SISTEMA NACIONAL DE SAÚDE

I. Introdução aos medicamentos biológicos

I.1. Enquadramento geral

Os medicamentos biológicos são medicamentos produzidos a partir de células vivas, com recurso a métodos de biotecnologia. É um processo complexo, sendo que, estas células devem permanecer sob condições específicas durante semanas ou meses. Este processo produtivo, difere substancialmente do utilizado na produção dos fármacos químicos convencionais. Pelo facto de serem derivados de material vivo, faz com que sejam de controlo bastante difícil o que, por vezes, conduz a uma caracterização incompleta (Knezevic e Griffiths, 2017). Devido à sua complexidade estrutural, os medicamentos biológicos não podem ser administrados oralmente, correndo o risco de serem degradados pelo sistema digestivo, tendo de ser por sua vez, administrados por via endovenosa ou subcutânea, de forma a evitar efeitos adversos indesejáveis (Redação News Farma, 2013).

Os doentes não controlados com fármacos de síntese, particularmente quando apresentam marcadores de mau prognóstico, devem ter acesso a um tratamento com agentes biológicos. Contudo, algumas exigências regulamentares, bem como fatores económicos, podem determinar que haja uma forma mais rápida ou mais lenta no acesso do doente a este tipo de terapias inovadoras.

É evidente que o aparecimento destes medicamentos, fez com que surgisse uma nova era de esperança, principalmente em doentes que até agora não tinham um tratamento efetivo para a sua condição e, por isso, este aparecimento se tenha mostrado uma componente tão importante a nível mundial no âmbito da saúde. Contudo, apesar da sua elevada taxa de sucesso no tratamento de doentes, o seu preço fez com que houvesse um aumento bruto nas despesas em saúde, o que de facto foi um fator limitante, principalmente em países desenvolvidos (Knezevic e Griffiths, 2017).

De acordo com os requisitos regulamentares determinados pela Portaria nº. 48/2016 de 22 de Março, definiram-se condições de dispensa e utilização de medicamentos, que beneficiam de um regime excecional de comparticipação para doentes com artrite reumatóide (AR), espondilite anquilosante (EA), artrite psoriática (AP), artrite idiopática juvenil poliarticular e psoríase em placas (PP) (Saúde, 2016).

É de notar também que, estas patologias são causa importante de morbilidade e têm repercussões a nível pessoal como socioeconómico, uma vez que, são doenças de

sintomatologia grave e em muitos casos incapacitante e altamente penalizadora da qualidade de vida dos afetados. Tais condicionamentos para os doentes vieram ditar a implementação de medidas, no sentido de minorar estes efeitos fortemente negativos, tendo-se proposto um acesso mais fácil a este tipo de terapias com medicamentos biológicos, através do estabelecimento de um regime excepcional de comparticipação de 100%, inibindo totalmente os encargos diretos por parte dos doentes (Ministério da Saúde, 2010).

1.2. Diferenças entre medicamentos biológicos e de síntese química

Os medicamentos de síntese diferem substancialmente dos medicamentos biológicos em vários aspetos. A complexidade de um medicamento biológico é muito maior quando comparado com um medicamento de síntese química, tanto ao nível da sua estrutura, dos métodos de produção ou mesmo no seu modo de ação (Covic *et al.*, 2008). Além disso, os medicamentos biológicos estão ainda sujeitos a uma variabilidade intrínseca muito difícil de ser ultrapassada (Fernandes e Gonçalves, 2015). Todas características fazem com que seja difícil prever o desempenho clínico através da caracterização físico-química, e como é normal, os processos de produção e os ensaios utilizados para avaliar a atividade deste medicamentos, são sistemas biológicos que já são à partida suscetíveis de sofrerem variações. Por isso, um dos grandes desafios é manter a consistência no que diz respeito à qualidade e eficácia de lote para lote (Knezevic e Griffiths, 2017).

Tabela I - Principais diferenças entre medicamentos de síntese química e medicamentos biológicos

Medicamentos de Síntese Química	Medicamentos Biológicos
Produzidos por processos químicos previsíveis e bem conhecidos.	Produzidos a partir de células vivas, que são sistemas inerentemente variáveis e difíceis de controlar.
Normalmente utilizam-se moléculas de baixo peso molecular bem caracterizadas.	Utilizam-se moléculas complexas de elevado peso molecular.
Relativamente fácil de proceder à caracterização completa, tanto do produto final como de possíveis contaminantes.	Difícil de caracterizar, normalmente há uma caracterização incompleta. São necessários métodos analíticos sofisticados.
Raramente são utilizados métodos biológicos para a caracterização.	Dependem de métodos biológicos para a caracterização do produto (ex.: imunogenicidade, atividade e segurança). Os métodos são inerentemente variáveis, sendo por isso necessário uma standardização.
Normalmente são não imunogénicos.	Podem ser imunogénicos com consequências clínicas que podem variar de ligeiras a graves.

Fonte: Adaptado de (Knezevic e Griffiths, 2017)

2. O Sistema Nacional de Saúde e o impacto dos biológicos

2.1. O estado da saúde em Portugal

A qualidade em saúde da população portuguesa melhorou de forma significativa nos últimos dez anos. As pessoas além de viverem mais tempo, vivem com uma maior qualidade. Segundo a Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico (OCDE), num estudo publicado em 2017, Portugal é um dos países da União Europeia em que a esperança média de vida se encontra acima da média, comparativamente aos restantes países europeus. Contudo, menos de metade dos portugueses se consideram em perfeito estado de saúde, verificando-se algumas disparidades dependendo dos rendimentos das pessoas (OECD and European Observatory on Health Systems and Policies, 2017).

Como seria de esperar, um aumento na esperança média de vida, faz com que haja um consequente envelhecimento da população, acompanhado por um inevitável aumento das despesas em saúde, até porque temos que considerar que só no último ano de vida, consumimos mais recursos em saúde do que durante toda a nossa vida. Mesmo assim, em 2015 Portugal ainda se encontrava com uma despesa *per capita* abaixo das registadas noutras países da união europeia, provavelmente como uma eventual resposta à crise económica que se fez sentir (OECD and European Observatory on Health Systems and Policies, 2017).

A necessidade de racionalização de despesas em saúde apresenta-se como uma constante preocupação para o Estado. Esta não se prende exclusivamente com poupanças financeiras que devem ser feitas no âmbito da saúde, havendo toda uma atmosfera a ser seguida e respeitada, para que existam de facto melhorias no acesso. É necessária uma clara avaliação das necessidades da população portuguesa, para que se possa instituir novas políticas, devendo existir uma gestão dos recursos humanos e dos recursos financeiros. Evitar desperdícios e aumentar a efetividade nos tratamentos, são os principais fatores para a melhoria dos resultados em saúde.

O Sistema Nacional de Saúde caracteriza-se por ser universal, geral e tendencialmente gratuito, sendo essencialmente financiado através do pagamento de impostos, com escasso recurso ao pagamento direto dos utentes. É ainda transversal a toda a população portuguesa, independentemente das condições económicas ou sociais de cada indivíduo. Todo e qualquer cidadão têm direito a iguais cuidados de saúde e, como tal, a inovação na terapêutica deve ser de acesso universal e não priorizando aqueles que dispõe de condições financeiras para

usufruírem. Tudo isto se aplica aos medicamentos biológicos que, apesar de terem um grande peso no orçamento de estado para a saúde, não podem apenas ser dispensados para doentes de classes económicas superiores. A promoção de igualdade em saúde começa com a igualdade no acesso (Assembleia da República, 1979).

2.2. Custos a nível mundial com medicamentos biológicos

É importante perceber em que medida é que os medicamentos biológicos afetam os orçamentos de estado que são estipulados para a saúde. Torna-se necessário a consciencialização não só dos doentes, mas também dos prescritores de que estes medicamentos apresentam um elevado peso económico em qualquer país do mundo. Como Portugal não é exceção, se queremos manter a qualidade em saúde com um baixo orçamento, as medidas a serem tomadas e a implementação de políticas de boa prática clínica, devem ser asseguradas. Os resultados em saúde devem ser constantemente monitorizados e alvo de avaliação, para que se consiga estabelecer limites na prescrição e nos consumos, tendo sempre em conta que supriras necessidades dos doentes é o foco principal (INFARMED, 2017).

Como seria de esperar, nos últimos anos tem-se notado em todo o mundo, um crescimento exponencial do número de medicamentos biológicos que receberam aprovação regulamentar. Em 2009, 38% da *pipeline* de algumas indústrias farmacêuticas era ocupada por ensaios clínicos de fase 3 para este tipo de medicamentos. Estes números crescentes tiveram impacto na comercialização, atingindo-se na altura, um valor de mercado de \$US130 mil milhões (Dranitsaris, Amir e Dorward, 2011). Contudo, já em 2008, os custos com medicamentos biológicos nos Estados Unidos, atingiram cerca de \$30 mil milhões do orçamento disponível para a saúde e, na Europa, os custos atingiram os 60 mil milhões de euros, que representavam aproximadamente 9% do mercado total (Covic *et al.*, 2008).

A indústria farmacêutica é a principal responsável pelo aumento dos custos em cuidados de saúde, principalmente no que diz respeito à adoção de terapias biológicas, contudo, é sensato afirmarmos que a indústria tem que ser recompensada por todos os investimentos de risco durante o processo de investigação e desenvolvimento, até uma eventual entrada no mercado (Arcy e Moynihan, 2009). O desenvolvimento de um medicamento biológico não é indicador certo de que entrará no mercado, daí toda a incerteza ter que ser de alguma forma compensada. Para este tipo de medicamentos inovadores, o processo de desenvolvimento é de tal complexidade, que os custos podem mesmo chegar a atingir os \$US500 milhões (Dranitsaris, Amir e Dorward, 2011).

É quase inevitável sermos inovadores e estarmos direcionados para terapias altamente revolucionárias, sem que os custos sigam o mesmo padrão querendo com isto dizer que, a inovação em saúde é inevitavelmente acompanhada por um aumento de custos (INFARMED, 2017). Seguindo esta dinâmica, conseguimos perceber a importância de uma avaliação correta do consumo de medicamentos biológicos seja em que área for. Estes resultados permitem-nos estabelecer barreiras que diminuam a má prática clínica, tanto na dispensa como num possível uso abusivo.

Além do mais, o custo de uma determinada terapia não resulta apenas do preço do medicamento. Existem muitos outros fatores subjacentes para doenças como a AR, EA, AP, AIJP e a PP que, sendo doenças em que os doentes necessitam de cuidados permanentes, fazem com que os custos totais por tratamento sejam muito maiores do que apenas o preço do medicamento biológico isolado. Assim, para determinarmos o custo de um tratamento para estes doentes temos que ter em conta dois fatores: o custo da aquisição do medicamento biológico em si, bem como todos os custos associados à frequência e severidade de possíveis efeitos adversos que possam surgir (Leardini e Rigon, 2013).

2.3. Biossimilares como alternativa economicamente mais viável

Os elevados preços que se praticam em relação aos medicamentos biológicos, despertou interesse nalgumas indústrias farmacêuticas para expandirem a sua área de atuação e começarem a desenvolver uma nova classe de medicamentos que, fosse capaz de suprir as mesmas necessidades, com a mesma eficácia, qualidade e segurança dos medicamentos biológicos de referência. Surgiram então os medicamentos biossimilares no mercado farmacêutico (Dranitsaris, Amir e Dorward, 2011).

Apesar dos medicamentos biológicos representarem uma nova era revolucionária para a saúde, os custos para que estes estejam acessíveis aos doentes, é uma barreira que continua a ser difícil de ultrapassar. Os sistemas de saúde em todo o mundo, travam-se com os preços extremamente elevados que se praticam ainda nos dias de hoje, daí ter surgido a necessidade do aparecimento dos biossimilares no mercado que, constituem uma alternativa terapêutica economicamente mais viável. (Covic *et al.*, 2008).

Decorrente do aparecimento destas alternativas, ainda existem alguns intervenientes como os médicos, que não estão tão recetivos à sua utilização, defendendo que, não é muito aceitável estarmos a priorizar a diminuição dos custos relativamente à saúde e bem-estar do doente

(Dranitsaris, Amir e Dorward, 2011). Contudo, da perspetiva do pagador a grande vantagem da entrada dos biossimilares em qualquer mercado, incluindo o mercado português, é a bruta redução de custos.



Figura I - Intervenientes responsáveis para uma maior utilização de biossimilares

Fonte: (Aitken, 2016)

Como se pode observar pelo Gráfico I, que retrata um exemplo em concreto de um medicamento biossimilar, o Infiximab, podemos verificar que a sua penetração no mercado é muito mais lenta nos países EU5 e em Portugal, quando comparado com países como a Dinamarca, Noruega e Polónia, onde a taxa de penetração é elevadíssima. Isto reflete-se claramente uma falta de sensibilidade nalguns países da Europa na introdução deste tipo de alternativas, havendo uma forte resistência muitas das vezes, devido às políticas regulamentares que são aplicadas.

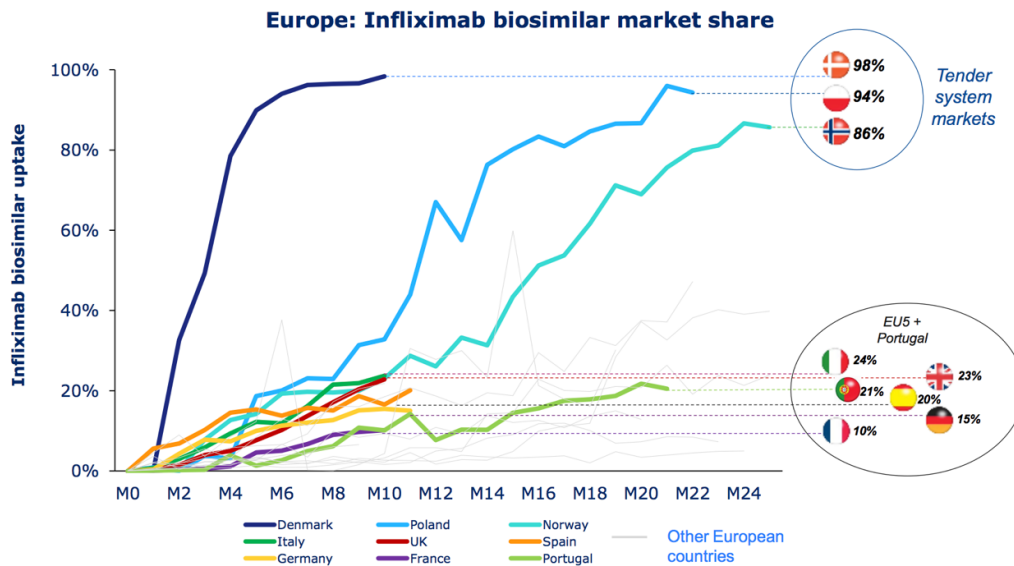


Gráfico I - Quota de mercado do biossimilar infiximab

Fonte: (Perera, 2016)

Sabe-se que, mesmo após a autorização de comercialização de um medicamento para o Espaço Europeu, a implementação a nível local é de decisão de cada país dos estados membros.

Cada país tem autoridade para formular as próprias políticas referentes aos medicamentos biossimilares. Esta autonomia concedida a cada país, faz com que surjam preços e procedimentos de comparticipação diferentes, que conduzem a diferenças significativas na utilização de biossimilares (Moorkens, Vulto, *et al.*, 2017).

Estima-se que estes medicamentos promovem uma redução de custos em cerca de 30%, mas que pode aumentar até aos 50% com o aumento da quota de biossimilares no mercado, tornando os preços ainda mais competitivos (Dranitsaris, Amir e Dorward, 2011). Fazendo uma comparação direta com os medicamentos genéricos, em que a redução de custos pode atingir os 80%, a redução dos biossimilares não parecem ter um impacto tão significativo. No entanto, pequenas variações de preço mesmo de 20% para os 5 biossimilares mais utilizados, já mostraram uma diminuição de custos na ordem dos 1.6 mil milhões de euros em toda a Europa (Haustein *et al.*, 2012). Outro estudo realizado em 2016, mostrou que a entrada dos biossimilares no mercado, prevê uma poupança de 100 mil milhões de euros nos Estados Unidos e nos 5 principais países da Europa, num período temporal entre 2007 e 2020 (Moorkens, Vulto, *et al.*, 2017).

É evidente que, o aparecimento destes medicamentos, leva a um aumento da competitividade do mercado, sendo o principal efeito benéfico da sua adoção, a expansão do sistema de saúde, a melhoria no acesso de medicamentos aos doentes, uma maior opção de tratamentos disponíveis e a sustentabilidade do nosso Sistema de Saúde através do controlo dos gastos em saúde (Moorkens, Meuwissen, *et al.*, 2017).

3. O Sistema Nacional de comparticipação de medicamentos

3.1. Comparticipação de medicamentos

A comparticipação de medicamentos na Europa é muito utilizada como forma de priorizar o acesso da população a algum tipo de medicamento e, desta forma, providenciar o tratamento mais eficaz para a condição do doente. Para novos medicamentos, a decisão de comparticipação prende-se muito com a realização de uma avaliação prévia, que visa perceber se de facto aquele novo tratamento, é o melhor tratamento disponível em termos de eficácia e ao menor custo (Ministério da Saúde, 2010b).

Para a comparticipação de determinado medicamento tem que haver uma avaliação da sua efetividade, bem como a demonstração de Valor Terapêutico Acrescentado (VTA), para que seja possível promover uma maior racionalização na utilização de medicamentos, bem como certificar que haja uma boa e eficiente gestão dos recursos públicos. Assim, urge referir que para um medicamento ser alvo de comparticipação, é necessário demonstrar vantagem ou equivalência terapêutica e simultaneamente, uma vantagem económica (Martins *et al.*, 2014).

Em Portugal, o INFARMED é a entidade responsável pela avaliação farmacoterapêutica e económica das tecnologias em saúde, em termos de custo-efetividade, para decisão de comparticipação e financiamento de medicamentos.

Atualmente, cerca de 14 países europeus utilizam este esquema de comparticipação, contudo, a falta de transparência ainda existente, faz com que as comparações entre países sejam difíceis (WHO, 2015).

3.2. A necessidade de comparticipação no acesso à terapêutica

Vários fatores económicos podem se tornar uma ameaça no acesso a determinados tipos de medicamentos e, por isso, pensa-se que os sistemas de comparticipação possam ser de certo modo, uma parte da solução para este entrave (Portela e Fernandes, 2015).

É claramente compreensível que, a não comparticipação de terapias biológicas iria fazer com que surgissem várias atitudes não consensuais. Por um lado, existe a opinião ética que alega a obrigatoriedade de dar aos doentes a melhor terapêutica possível, não olhando a custos e dando primazia à qualidade na saúde. Por outro lado, o financiamento de todos os medicamentos é completamente impraticável dada a capacidade económica do nosso país. Por isso, na tomada de decisão de comparticipação de determinado medicamento, tem que haver

a adoção de medidas que nos permitam sempre estabelecer um balanço positivo entre o benefício para o doente e a sustentabilidade do SNS (Oliveira, 2014).

O controlo de um acesso equitativo aos medicamentos é sempre difícil, devido às diferentes regiões geográficas que, por si só, dificultam o acesso por serem áreas mais isoladas. Contudo, o principal objetivo da aplicação do conceito de igualdade dos cidadãos no acesso aos cuidados de saúde, é que sejam igualmente prestados independente da condição económica e da localização geográfica. Na sequência deste conceito, surgiu um novo diploma legal em 1990, a Lei de Bases da Saúde que define isso mesmo (Assembleia da República, 1990).

Contudo, vários fatores podem estar a condicionar a terapêutica correta e eficaz do doente. Apesar do Estado não se negar a disponibilizar qualquer tipo de medicamento biológico a um doente, desde que este seja elegível, existem fatores que transcendem o controlo do Estado e mesmo dos médicos especialistas responsáveis. Um estudo realizado em Portugal, demonstrou que a principal determinante que afeta a adesão à terapêutica, se prende essencialmente com fatores económicos, mostrando ainda que 33% dos doentes com condições crónicas pararam de tomar os medicamentos por serem demasiadamente onerosos (Cabral e Silva, 2010).

Na sequência, vários estudos também demonstraram que a adesão à terapêutica leva a um aumento dos benefícios clínicos e, conseqüentemente, conduz a uma diminuição da despesa em saúde. Tal facto, reforça a necessidade de implementar um sistema que assegure que os resultados em saúde estão a ser conseguidos, seguindo o regime de prescrição estabelecido para estes medicamentos biológicos, devendo haver por isso, uma sensibilização de todos os envolvidos desde o doente, médicos e até farmacêuticos hospitalares, neste caso (Portela e Fernandes, 2015).

É neste sentido que se aplica o conceito de participação como fator facilitador do acesso à terapêutica, mas também como fator que promove a correta adesão. A adesão correta à terapêutica, principalmente de doentes crónicos que necessitam de uma terapia “*life-long*”, seria desde logo um passo importante para uma possível poupança para o SNS. Há evidências que em países desenvolvidos, a taxa de adesão à terapêutica de doentes crónicos é cerca de 50%, contudo, estes dados não consideram os diferentes grupos farmacoterapêuticos. Por sua vez, consegue-se logo subentender que existe uma oportunidade de melhoria, que promove a adesão à terapêutica destes doentes, isto porque o aumento do consumo nem sempre dita um aumento da despesa, caso a terapêutica seja corretamente instituída e respeitada pelo doente (Portela e Fernandes, 2015).

Dos 46 países da Europa, 22% não apresenta regime de comparticipação para medicamentos biológicos (Araújo, Gonçalves e Fonseca, 2016). Portugal é um dos países europeus que apresenta regimes de comparticipação que cobrem diferentes patologias, de acordo com a severidade e cronicidade. Segundo um estudo que foi conduzido, com o objetivo de tentar compreender as determinantes que nos permitem avaliar a adesão à terapêutica, a primeira razão apontada para a não adesão à terapêutica prescrita pelo médico foi de facto o esquecimento, seguindo-se desde logo a falta de capacidade financeira para adquirir os medicamentos (Portela e Fernandes, 2015).

A percentagem de pessoas em que o acesso à terapêutica se encontra condicionado por razões meramente financeiras é preocupante, contudo, torna-se fundamental compreender que não pode existir uma comparticipação em massa e excessiva, de todo o tipo de medicamentos que atinge o mercado português. É crucial a racionalização de gastos e é importante consciencializar as pessoas para um uso racional dos medicamentos. Com este estudo, concluiu-se que havia uma maior adesão à terapêutica, sem surpresa, quando o escalão de comparticipação era maior.

Por isso, é de extrema importância a aplicação de um escalão de comparticipação, a terapias que sejam efetivas para doentes com maior risco de morbilidades ou até mesmo de morte. Os medicamentos indicados no tratamento de doenças como a AR, AIJP, EA, AP e PP, carecem da necessidade de um regime excecional de comparticipação, para que as condicionantes deste grupo de doentes para o acesso à terapêutica, não se prendam com razões financeiras.

3.3. Sistemas de comparticipação a nível nacional

O sistema de comparticipação do Estado português existe tanto a nível hospitalar como em farmácias de oficina, de forma a garantir que os recursos financeiros do Estado sejam utilizados na promoção da justiça social, promovendo um acesso equitativo a todos os doentes, bem como garantir o princípio de custo-efetividade das terapêuticas, para que não existam desperdícios em saúde (Jerónimo, 2011).

Atualmente, existem vários sistemas de comparticipação de medicamentos em Portugal. Com a introdução dos vários modelos de comparticipação, o objetivo principal do Estado (que é o agente pagador na totalidade ou em parte do medicamento), é tornar o acesso dos medicamentos mais equitativo e eficiente. Contudo, as comparticipações implicam custos

acrescidos e, por isso, as decisões devem ser fundamentadas com consciência nas possíveis consequências futuras.

A comparticipação de medicamentos a nível nacional, prende-se com alguns pressupostos que ditam a possibilidade ou não de haver uma comparticipação associada a determinado medicamento. Esta decisão tem como base, a imprescindibilidade na sustentação da vida do doente, a gravidade e a cronicidade da doença (SNS, [s.d.]).

Em Portugal encontram-se estipulados os seguintes escalões de comparticipação:

- Escalão A – comparticipação do medicamento em 90%;
- Escalão B – comparticipação do medicamento em 69%;
- Escalão C – comparticipação do medicamento em 37%;
- Escalão D – comparticipação do medicamento em 15%.

O escalão D, é o que apresenta uma percentagem de comparticipação menor e inclui medicamentos numa situação transitória, em que a avaliação do preço ainda se encontra a decorrer; o escalão C, é estipulado para condições transitórias e não graves; o escalão B inclui medicamentos para doenças crónicas moderadas; e o escalão A inclui medicamentos prescritos para doenças crónicas graves (Portela e Fernandes, 2015).

Estes escalões de comparticipação variam de acordo com as indicações terapêuticas do medicamento, a sua utilização, as entidades que o prescrevem e ainda, com o consumo acrescido para doentes que sofrem de determinadas patologias. Nestes sistemas de comparticipação, o Estado define uma lista de medicamentos para os quais assume a responsabilidade de comparticipação, isto é, o Estado propõe-se a financiar uma percentagem do preço do medicamento em questão. Além destes regimes, existem os regimes excecionais de comparticipação para determinados medicamentos, que incluem condições específicas quanto à prescrição. Neste âmbito, podemos observar pela tabela 2, um exemplo de diplomas e, suas atualizações, que estipularam um regime excecional de comparticipação para determinados medicamentos biológicos. Este regime surge como um caso especial do escalão A, de onde se aplica o regime excecional de comparticipação de medicamentos que prevê essencialmente dois tipos de comparticipação: em função dos beneficiários, ou seja, com base no rendimento das pessoas e em função das patologias ou de grupos especiais de utentes (SNS, [s.d.]).

Basicamente a imprescindibilidade destes medicamentos levou a que o acesso à maioria destes, fosse suportado pelo Estado com uma utilização exclusiva em meio hospitalar ou, por dispensa ao doente através dos serviços farmacêuticos do hospital ao abrigo de despachos e portarias que assim o definiram (Saúde, 2016).

Tabela 2 - Diplomas legais que estabelecem o regime excepcional de comparticipação dos medicamentos biológicos indicados para o tratamento da AR, EA, AP, AIJP e PP

Diploma	Principais medidas
Despacho n.º. 20510/2008, de 24 de Julho (Alterado pelo Despacho n.º.2938/2010, de 4 de Fevereiro)	Define as condições de dispensa e utilização de medicamentos prescritos a doentes com artrite reumatóide, espondilite anquilosante, artrite psoriática, artrite idiopática juvenil poliarticular e psoríase em placas.
Despacho n.º. 18419/2010, de 2 de Dezembro (e posteriores atualizações)	Determina que os medicamentos destinados ao tratamento de doentes com artrite reumatóide, espondilite anquilosante, artrite psoriática, artrite idiopática juvenil poliarticular e psoríase em placas beneficiam de um regime especial de comparticipação.
Portaria n.º. 48/2016, de 22 de Março (Revoga o Despacho n.º.18419/2010, de 2 de Dezembro)	Estabelece uma atualização da lista dos medicamentos que beneficiam do regime excepcional de comparticipação, presente no Anexo I da presente Portaria,
Portaria n.º. 198/2016, de 20 de Julho (Primeira alteração da Portaria n.º.48/2016, de 22 de Março)	Estabelece a necessidade de incluir a substância ativa Secucinumab no Anexo I da Portaria n.º. 48/2016, de 22 de março, sujeitando-o às mesmas regras de prescrição e dispensa dos medicamentos biológicos já definidos naquela portaria.
Portaria n.º. 282/2017, de 25 de Setembro (Segunda alteração da Portaria n.º.48/2016, de 22 de Março)	A presente portaria procede à segunda alteração da Portaria n.º. 48/2016, de 22 de março, alterada pela Portaria n.º. 198/2016, de 20 de Julho. Estabelece a necessidade de incluir uma nova substância ativa ixecizumab.

Fonte: Elaboração pela própria autora.

4. Registo mínimo obrigatório de dispensa de medicamentos

4.1. O que é o registo mínimo obrigatório de medicamentos

Desde 2010, através da publicação no Diário da República do Despacho n.º. 18419/2010, definiram-se as condições de dispensa e utilização, bem como a obrigatoriedade de registo de medicamentos biológicos que são prescritos para o tratamento de doentes com AR, AP, PP, EA e AIJP. De salientar ainda que, a prescrição dos medicamentos indicados no tratamento destas doenças, está restrita a centros prescritores devidamente autorizados para o efeito. Atualmente, estes centros prescritores autorizados, estão condicionados a uma obrigatoriedade de reporte de informação que contempla em cada ato de prescrição, uma série de itens específicos acerca do doente, para que o controlo de utilização destes medicamentos e a avaliação da adesão à terapêutica seja efetivo.

De acordo com a Portaria n.º. 48/2016, de 22 de março, estes medicamentos apenas podem ser prescritos em consultas especializadas. A prescrição pode ser feita tanto nos hospitais do SNS como no privado, contudo, a dispensa do medicamento é realizada apenas e exclusivamente pelos serviços farmacêuticos dos hospitais do SNS.

Pelo facto de ter que haver uma monitorização contínua do doente abrangido por este sistema, o médico em cada consulta que proceda ao ato de prescrição, deve preencher de forma concisa e clara a ficha do doente, com indicação expressa da situação clínica. Posteriormente, cada hospital é responsável pelo envio da informação referente aos doentes de cada mês em que foi dispensado determinado medicamento.

O procedimento do registo mínimo é feito através dos Serviços Farmacêuticos dos Hospitais do SNS, onde devem estar incluídos os seguintes dados:

- a) Data de dispensa;
- b) Número de processo do utente;
- c) Iniciais relativas ao primeiro, segundo e último nome do doente;
- d) Género;
- e) Data de nascimento;
- f) Diagnóstico;
- g) Data de diagnóstico;

- h) Data de início de terapêutica atual;
- i) Terapêutica prescrita;
- j) Quantidade dispensada (número de unidades, dosagem/concentração, posologia);
- k) Local de prescrição (próprio hospital, outro local);
- l) Ocorrência de reações adversas notificável ao sistema nacional de farmacovigilância (relativa a este doente);
- m) Data de notificação;
- n) Data do fim da terapêutica.

Estes dados são reportados mensalmente ao INFARMED, o que nos permitiu proceder à realização deste estudo, através da utilização de bases de dados que retém toda a informação compilada referente aos diferentes hospitais.

4.2. Medicamentos e indicações terapêuticas sobre obrigatoriedade de registo

Os medicamentos que se encontram sob regime excecional de comparticipação, como sob uma obrigatoriedade de registo são o abatacept, adalimumab anacinra, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, tocilizumab, ustecinumab, secucinumab e o ixecizumab. Estes medicamentos foram assim estipulados de acordo com a Portaria n.º. 48/2016 e posteriores atualizações, sendo indicados no tratamento das doenças em baixo descritas.

As doenças reumáticas e músculo-esqueléticas são a principal causa de incapacidade nos países desenvolvidos. Doenças como a AR e a EA, carecem de uma preocupação maior devido ao facto de serem doenças crónicas, progressivas e com uma natureza altamente destrutiva principalmente ao nível das articulações. Todas estas condicionantes afetam de forma drástica a vida do doente, e são acompanhadas de custos exorbitantes, diretos ou indiretos, como por exemplo, em hospitalizações, visitas ao hospital de urgência e, todos os outros custos associados como o desemprego e a falta de produtividade.

4.2.1. Psoríase em placas

A PP é uma doença crónica caraterizada por episódios de placas vermelhas na pele, que apresentam caraterísticas muito próprias da doença como relevo, vermelhidão, aspeto escamoso e de cor esbranquiçada. A psoríase está frequentemente associada a causas de

comorbilidades importantes, em que nos casos mais graves pode mesmo chegar a afetar a qualidade de vida dos doentes. Por isso, a gestão da doença e a implementação de uma terapêutica adequada, são cruciais para a vida do doente, tanto a nível pessoal como profissional. As lesões características da doença variam de doente para doente, por isso, o número de placas avermelhadas, a sua dimensão e extensão, não são iguais para doentes que tenham a mesma condição. Além disso, todas estas características variáveis associam-se a fases de evolução da doença diferentes. As regiões corporais mais afetadas são sobretudo, os cotovelos, joelhos, região lombar e couro cabeludo (Associação Portuguesa da Psoríase, [s.d.]).

A PP é um tipo de psoríase que representa a maior parte dos casos de psoríase. Estima-se que esta doença afeta cerca de 2-3% da população mundial (Wang, Wang e Ahn, 2014) e, que 20-30% dos doentes apresentam formas moderadas ou graves da doença por isso, não controláveis de modo efetivo por tratamento tópicos, fazendo com que o aparecimento dos medicamentos biológicos para esta doença sejam uma necessidade (Pinto e Filipe, 2012).

4.2.2. Artrite reumatoide

Segundo a Sociedade Portuguesa de Reumatologia, a AR é uma doença crónica, de componente inflamatória, que afeta essencialmente as articulações, podendo conduzir a uma destruição do tecido articular e periarticular. A AR é, na verdade, uma doença sistémica que leva a que outros órgãos como o coração, pulmões, pulmões, entre outros, também sejam afetados, sendo por isso, uma doença com elevada taxa de mortalidade, como consequência de outras complicações (Scott, Wolfe e Huizinga, 2010). Assim, o tratamento também deve incluir uma gestão destas consequentes complicações.

A progressão da doença ao longo dos anos, conduz a uma incapacidade progressiva nos doentes, impedindo a normal realização de tarefas básicas do quotidiano e, portanto, consequências também a nível profissional. Todavia, a evolução da medicina contribuiu para que, embora não haja uma cura para a doença, esta seja eficazmente tratada, pelo que, os doentes por norma apresentam bom prognóstico quando submetidos à terapêutica adequada. Apesar de grande parte dos doentes serem respondedores à terapêutica, é importante notar que, o prognóstico da doença é mais favorável quanto mais rápido for feito o diagnóstico e instituída a terapêutica adequada às necessidades do doente (SPR, [s.d.]).

Sendo uma doença que não apresenta cura como anteriormente referido, o principal objetivo segundo as recomendações da Sociedade Portuguesa de Reumatologia, é atingir um estado de remissão ou pelo menos, que a atividade da doença seja diminuída (Duarte *et al.*, 2017).

Estudos mostram que a AR afeta entre 0.5-1,0% dos adultos em países desenvolvidos. Em Portugal, estima-se que afete 0,8 a 1,5% da população. Além disso, sabe-se que a doença é três vezes mais frequente nas mulheres do que nos homens e torna-se mais frequente com o aumento da idade, principalmente em mulheres acima dos 65 anos. A prevalência da AR também varia com a localização geográfica, onde é claramente mais notório no Norte da Europa, bem como na América do Norte quando comparada com a África Ocidental. Tais diferenças na prevalência da doença, estão diretamente relacionadas com predisposições genéticas e com exposições ambientais (ex.: tabaco) (Scott, Wolfe e Huizinga, 2010).

4.2.3. Espondilite anquilosante

A EA é uma doença reumática, incluída no grupo de doenças inflamatórias crónicas. A EA afeta principalmente as articulações da coluna, que faz com que haja um desgaste contínuo, causando uma limitação grave da mobilidade. O resultado final, em casos mais graves pode ser mesmo a perda de flexibilidade da coluna vertebral. O facto de ser uma doença altamente incapacitante, faz com que sejam necessários imensos recursos para o tratamento dos doentes afetados e, além dos custos, outro problema é o atraso que existe até que haja um diagnóstico final para a doença. Todo este atraso existente, faz com que haja um consumo de recursos que poderiam ser evitados com o desenvolvimento de métodos de diagnóstico mais eficazes. Estima-se que desde o aparecimento dos sintomas até ao diagnóstico final, haja um tempo de espera de 8-10 anos (Smith, 2014).

Ainda hoje, subsistem algumas dúvidas acerca da etiologia da doença e as principais causas. Contudo, a maior parte dos estudos, consideram a EA como uma doença auto-imune e existem muitas evidências de que as células do sistema imunitário estão envolvidas na patogénese da doença (Vanaki *et al.*, 2018).

Apesar de ser uma doença que não apresenta cura, é possível de ser tratada não de modo conclusivo, mas de modo a que os doentes possam manter a capacidade funcional e uma boa qualidade de vida, que lhes permita ser autónomos tanto no seu quotidiano como na sua vida profissional. A EA é especialmente uma doença mais comum na raça branca, afetando cerca

de 0,5-1% da população, surgindo com mais frequência em jovens entre os 20-30 anos, sendo que o sexo mais afetado é o sexo masculino. Além do mais, em doentes do sexo feminino além da progressão da doença não ser tão acentuada, geralmente apresenta um melhor prognóstico (Santos, [s.d.]).

4.2.4. Artrite psoriática

A AP é uma doença crónica inflamatória das articulações, em que muitas das vezes aparece associada à psoríase tal como o nome indica. A doença reflete-se muitas das vezes com queixas de dor, oriunda da inflamação das articulações, tumefação, rigidez matinal e dificuldade de mobilização das articulações que se encontram afetadas. A etiologia da doença ainda é desconhecida, contudo, algumas perturbações no sistema imunitário, bem como fatores genéticos e ambientais, podem ser tidos como uma das justificações para a inflamação das articulações bem como dos tendões (Barcelos, [s.d.]).

Antes do aparecimento dos medicamentos biológicos, como o caso dos inibidores TNF no tratamento da AP, a capacidade de controlar a doença era bastante escassa, levando a que as melhorias sentidas pelos doentes não fossem significativas. Havia até então a medicação oral, dita tradicional, como o metotrexato e a sulfassalazina em que apenas efeitos modestos eram sentidos (Mease, 2015).

Após a introdução destas terapias mais revolucionárias, houve um novo paradigma de esperança no tratamento destes doentes, que mostraram ter uma resposta bastante promissora e significativa em vários domínios clínicos. Apesar da remissão espontânea ser muito rara, conseguiu-se que não houvesse uma destruição progressiva das articulações, melhorando de forma significativa a qualidade de vida dos afetados. Num estudo clínico observacional, verificou-se que num grupo de doentes tratados com inibidores do fator de necrose tumoral, a taxa de remissão parcial foi de 23%. Contudo, o reaparecimento da doença após a descontinuação do tratamento com o biológico foi bastante elevado (Ritchlin, Colbert e Gladman, 2017).

A AP é uma doença mais frequente em indivíduos caucasianos, que afeta homens e mulheres na mesma medida. Embora possa atingir pessoas de qualquer idade, o início ocorre com mais frequência entre os 35 e os 55 anos. Estima-se ainda que, 5-8% das pessoas com Psoríase apresentam manifestações de AP, mas em pessoas com psoríase grave pode chegar mesmo a atingir os 40% (Barcelos, [s.d.]).

4.2.5. Artrite idiopática juvenil poliarticular

A AIJ é uma designação que engloba um grupo de doenças que têm em comum o facto de se acompanharem de inflamação/inchaço das articulações (artrite), de terem causa desconhecida (idiopática) e de surgirem na infância ou adolescência (juvenil). Existem vários subtipos de AIJ que se diferenciam pelo número e tipo de articulação afetadas, ou outras complicações não articulares que podem estar associadas (SPR, [s.d.]).

Mais concretamente, a AIJ Poliarticular é a segunda forma mais comum da doença onde há envolvimento de 5 ou mais articulações nos primeiros 6 meses da doença (Barut *et al.*, 2017) e, quando diagnosticada, divide-se em duas categorias diferentes: com fator reumatoide (FR) positivo ou com fator reumatoide negativo. Por norma, os jovens com FR negativo apresentam melhor prognóstico. Já o FR positivo ocorre com mais frequência nos adolescentes e é semelhante à AR de adultos (Mehta e Pessler, 2017).

As limitações associadas a este tipo de doença são diversas e graves, havendo desde logo um condicionamento das atividades da criança, como a falta de assiduidade nas atividades escolares. Possíveis deformidades nas articulações ou até mesmo a sua destruição e problemas psicológicos, podem-se traduzir numa má qualidade de vida para o doente já mesmo em fase adulta, podendo até mesmo repercutir-se a nível profissional (Ungar *et al.*, 2013).

As AIJ representam a principal causa de doença reumática crónica juvenil. Estima-se que, a cada 100.000 crianças em idade escolar surjam entre 2 a 20 com AIJ. Contudo, disparidades no número de crianças afetadas já foram notadas em diferentes localizações geográficas e até mesmo em diferentes grupos étnicos, daí haver uma variedade bastante elevada entre o subtipo mais predominante da doença, dependendo do local em que nos encontramos (Giancane *et al.*, 2016).

4.3. Necessidade e importância de registo deste tipo de medicamentos

Como anteriormente referido, o registo mínimo obrigatório de doentes que estão sob utilização deste tipo de medicamentos, é um fator imprescindível no controlo dos centros prescritores autorizados, bem como, permite um maior controlo por parte da entidade competente da adesão à terapêutica.

A prescrição dos medicamentos para as patologias já mencionadas, obedecem a um mecanismo mais estreito e controlado comparativamente a outros medicamentos. A autorização de prescrição, apenas é concedida a centros prescritores que estejam registados no formulário eletrónico da Direção Geral da Saúde (DGS) e, além disso, urge realçar que é apenas e exclusivamente realizada em consultas de especialização no diagnóstico e tratamento da AR, EA, AP, AIJP e PP (Direção Geral da Saúde, 2014).

A obrigatoriedade de registo não se prende apenas com o facto de controlarmos a adesão, ou até mesmo o cumprimento dos requisitos pelos centros prescritores. Esta obrigatoriedade implica uma maior responsabilidade pelas equipas competentes, tanto no tratamento como no diagnóstico destas patologias. O acompanhamento de doentes, com patologias incapacitantes e com grandes fatores de morbilidade associados, é de extrema relevância não apenas para a monitorização de reações adversas ou questões organizacionais, mas também para a monitorização efetiva da terapia que esteja a ser instituída. O diagnóstico correto seguido de um bom acompanhamento, é um processo chave para a diminuição de desperdícios em saúde e, a alocação correta do doente a uma terapia eficaz é o principal objetivo a cumprir.

CAPÍTULO 2.

**CONSUMOS HOSPITALARES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS DE
ACORDO COM A PORTARIA N°.48/2016**

1. Introdução

Apresentada uma panorâmica acerca dos medicamentos biológicos e dos principais desafios de mercado, torna-se importante perceber qual o consumo hospitalar destes medicamentos. O presente estudo permite-nos uma maior consciencialização e sensibilidade, para percebermos o que na realidade está a ser consumido no mercado português para doenças como a PP, AR, EA, AP e AIJP.

2. Objetivos

- Caraterização da dispensa de medicamentos biológicos sujeitos a um regime excecional de comparticipação, destinados ao tratamento da PP, AR, AP, EA e AIJP;
- Caraterização da dispensa de medicamentos biológicos em função do ano (2016 e 2017), da unidade hospitalar, da região de saúde, patologia e origem de prescrição;
- Caraterização do consumo de cada medicamento biológico no período de 2016 e 2017 nas diversas doenças contempladas.

3. Metodologia

3.1. Desenho do estudo

Estudo observacional transversal.

3.2. População em estudo

Indivíduos a quem foi dispensado medicamentos biológicos ao abrigo dos critérios estipulados pela Portaria n.º. 48/2016 e posteriores atualizações.

3.3. Período em observação

Ano 2016 e ano 2017.

3.4. Critérios de inclusão e de exclusão

3.4.1. Critérios de inclusão

- Doentes com pelo menos uma das condições estipuladas na Portaria n.º. 48/2016 e posteriores atualizações. Condições que incluem diagnósticos de PP, AR, EA, AP e AIJP.
- Doentes sob terapêutica biológica estipulada na Portaria n.º. 48/2016 e posteriores atualizações.

- Doentes com registo informatizado de dispensas de medicamentos biológicos estipulados na Portaria n.º. 48/2016 e, posteriores atualizações.

3.4.2. Critérios de exclusão

- Doentes com diagnósticos diferentes àqueles que se encontram estipulados pela Portaria n.º. 48/2016.
- Doentes com diagnósticos duplos, mesmo sendo ambos abrangidos pela Portaria n.º. 48/2016 e posteriores atualizações (ex.: Doentes com diagnóstico de AP/PP).
- Doentes com terapêutica biológica diferente à que é estipulada pela Portaria n.º. 48/2016 e posteriores atualizações.

4. Programas informáticos

O ficheiro com os dados de prescrições dos medicamentos biológicos foi recebido em formato xls, sendo os cálculos aritméticos e gráficos realizados no programa informático Microsoft Office Excel 365.

5. Operacionalização e estabilização da base de dados

Para a realização do estudo, foram utilizadas duas bases de dados relativas ao registo mínimo de medicamentos biológicos (Portaria n.º. 48/2016 e posteriores atualizações) dos de anos de 2016 e 2017. Estes dados foram conseguidos através da compilação mensal de ficheiros Excel, reportados mensalmente pelos Serviços Farmacêuticos de cada hospital ao INFARMED. Tal permitiu a construção de ficheiros únicos, divididos por anos, que nos permitiu estudar os indicadores que pretendíamos.

O facto de se tratar de um registo eletrónico, não o torna totalmente desprovido de erro humano involuntário. Tratando-se de um registo bastante extenso e realizado de modo individual pelos Serviços Farmacêuticos de cada hospital, é de extrema dificuldade a obtenção de dados completamente uniformes que sejam imediatamente passíveis de serem trabalhados. Assim, procedeu-se a uma etapa inicial de operacionalização da base de dados de 2016 como de 2017. Uniformizou-se toda a informação compilada de modo a obter-se resultados o mais fidedignos possíveis.

A unidade estatística utilizada neste estudo foi o número de dispensas de medicamentos biológicos de acordo com a Portaria n.º.48/2016, de 22 de Março nos anos de 2016 e 2017.

Tabela 3 - Etapas de estabilização inicial da base de dados do registo mínimo obrigatório referente aos anos de 2016 e 2017

Variáveis omissas	Base de dados 2016 e 2017
Diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"> Nas lacunas de diagnóstico, procedeu-se a uma pesquisa pelo n.º. de processo e inferiu-se o mesmo diagnóstico presentes em datas anteriores de dispensa para o mesmo doente.
Dose e quantidade dispensada	<ul style="list-style-type: none"> Para doses e quantidades dispensadas omissas, procedeu-se a uma pesquisa pelo n.º. de processo e considerou-se a menor dose e quantidade já dispensada para aquele doente em específico. Para doses e quantidades omissas na qual não foi possível inferir através do n.º. do processo do doente, realizou-se uma pesquisa por medicamento e diagnóstico associado, considerando-se a menor dose e quantidade já dispensada nessa situação. Para valores de doses em que não está descrita a apresentação dispensada, considerou-se o valor total que o doente consumiu, assumindo uma quantidade dispensada de 1 (ex.: 240mg de perfusão, considerou-se a dose de 240mg e uma quantidade dispensada = 1).
Nome do medicamento	<ul style="list-style-type: none"> Para nomes de medicamentos omissos, procedeu-se a uma pesquisa pelo n.º. do processo e considerou-se a terapia prescrita noutras dispensas (aplicável apenas para doentes que foram expostos sempre à mesma terapia, durante o período de tempo em análise).
Local de prescrição	<ul style="list-style-type: none"> Para informação omissa dos locais de prescrição, procedeu-se a uma pesquisa pelo n.º. de processo e considerou-se o local de prescrição com base nos locais de prescrição para esse doente em dispensas anteriores (aplicável apenas para doentes que mantenham sempre o mesmo local de prescrição em todas as dispensas, no período de tempo em análise).
Datas	<ul style="list-style-type: none"> Datas incoerentes com o período temporal em análise em que não fosse possível inferir através de pesquisa pelo n.º. do processo do doente foram apagadas.

Tabela 4 - Etapas de estabilização final da base de dados do registo mínimo obrigatório referente aos anos de 2016 e 2017

	Base de dados 2016	Base de dados 2017
Diagnósticos não pertencentes ao RM ou não claramente definidos	1524	3
Medicamentos não pertencentes ao RM	13	0
Diagnóstico omissos	454	2
Nome do medicamento omissos	16	0
Diagnósticos duplos	72	76

*Cada número da tabela representa o número de dispensas eliminadas para cada variável correspondente.

6. Resultados

O presente estudo foi realizado através do tratamento de duas bases de dados cedidas pelo Infarmed, relativas aos anos de 2016 e 2017. Ambas as bases de dados fornecem informação de dispensas hospitalares dos medicamentos biológicos, constantes na Portaria n.º.48/2016 para o tratamento da AR, AP, PP, EA e AIJP.

6.1. Consumos hospitalares de medicamentos biológicos

Para uma melhor organização e compreensão dos resultados que se seguem, é importante notar o número de entidades com autorização de prescrição deste tipo de medicamentos que estão presentes. Como podemos observar pela tabela 5, no ano de 2016 obtiveram-se registos de dispensas de 30 entidades diferentes, sendo que no ano de 2017 obtiveram-se registos de 31 entidades. É então sob o número de dispensas que a parte inicial do estudo recai.

Tabela 5 - Número de entidades prescritoras de medicamentos biológicos no ano de 2016 e de 2017

		2016	2017
Portugal Continental	ULS	4	4
	Hospital	11	11
	Centro Hospitalar	15	16
ARS Norte	ULS	1	2
	Hospital	2	3
	Centro Hospitalar	6	7
ARS Centro	ULS	2	1
	Hospital	2	1
	Centro Hospitalar	4	4
ARS LVT	ULS	0	0
	Hospital	5	6
	Centro Hospitalar	5	5
ARS Alentejo	ULS	1	1
	Hospital	1	0
	Centro Hospitalar	0	0
ARS Algarve	ULS	0	0
	Hospital	1	1
	Centro Hospitalar	0	0
Total		30	31

Os consumos hospitalares destes medicamentos foram inicialmente avaliados em Doses Diárias Definidas (DDD), onde podemos observar pela Tabela 6, um pequeno decréscimo de

1,4% no consumo total do ano de 2016 para o ano de 2017. Posteriormente, procedeu-se a uma avaliação *per capita* em DDD/1000 habitantes/dia (DHD) $\times 10^{-3}$, na qual já se verificou um pequeno aumento de 1,5% no consumo.

Tabela 6 - Consumos totais em DDD e DHD $\times 10^{-3}$ por ano

	Consumos totais (DDD)	Consumos totais (DHD $\times 10^{-3}$)
2016	1 567 286	435,9
2017	1 545 279	442,3
Varição 2016/2017 (%)	-1,4%	1,5%

A distribuição a nível regional do consumo destes medicamentos permitiu-nos perceber em que região do país se verificou um maior consumo durante o período de 2016 e 2017. Todas as cinco regiões do país listadas no gráfico 2, apresentaram um consumo em DHD relativamente homogéneo de um ano para o outro. Apenas se verificou uma maior variação na ARS Alentejo, com um decréscimo de cerca de 79,6% do ano de 2016 para o de 2017.

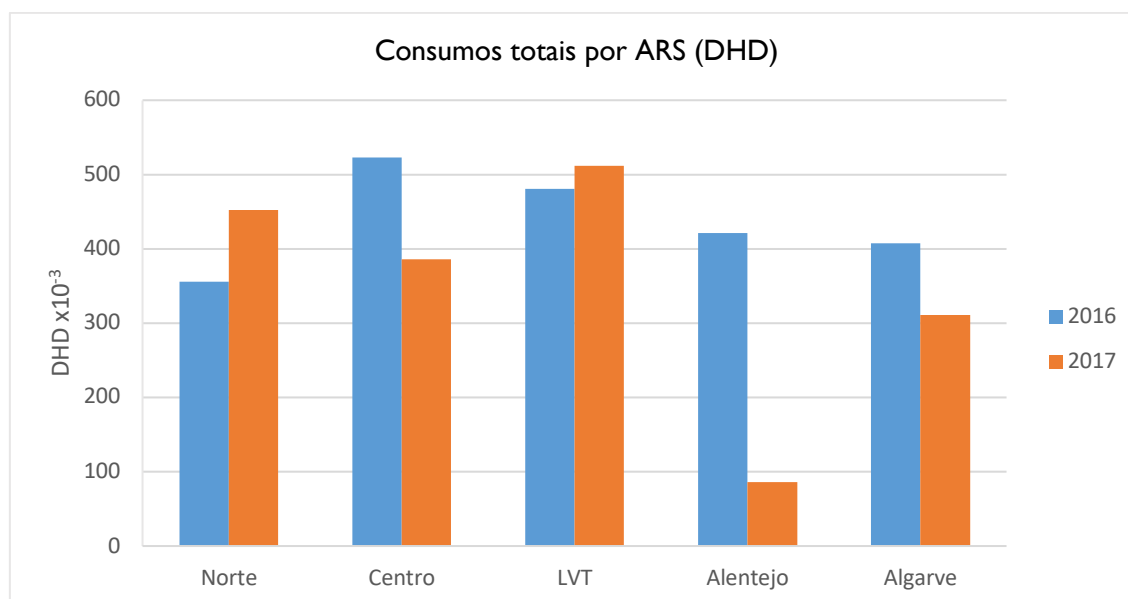
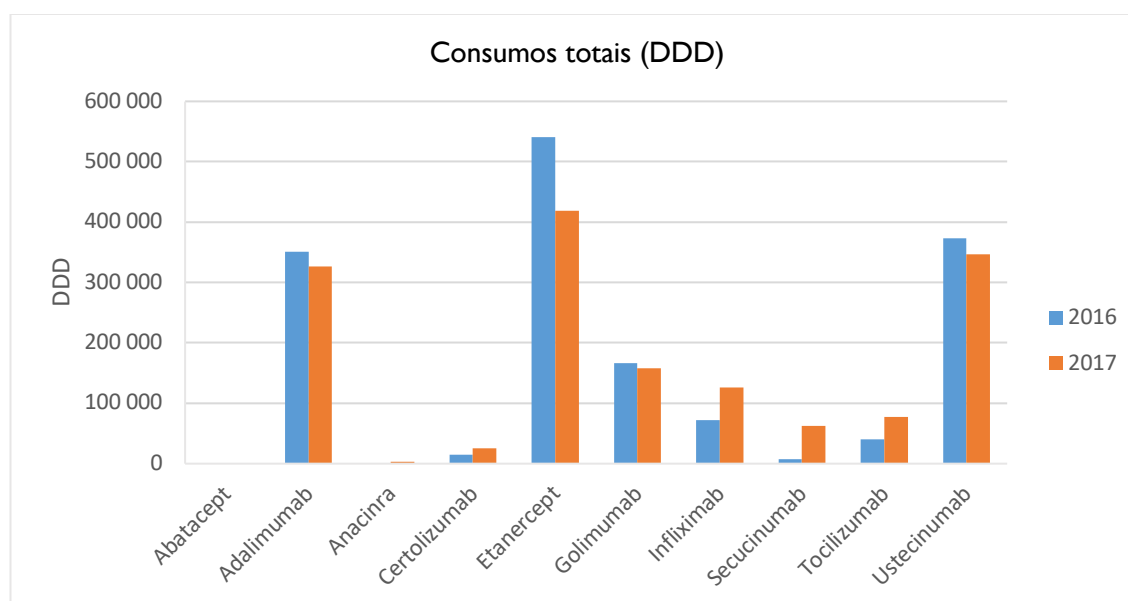


Gráfico 2 - Consumos totais dos medicamentos indicados na Portaria n.º. 48/2016 por Administração Regional de Saúde

Tabela 7 - Variações percentuais do consumo em DHD ARS nos anos de 2016 e 2017

	Administração Regional de Saúde				
	Norte	Centro	LVT	Alentejo	Algarve
Variação de consumos 2016/2017 (%)	27,1%	-26,2%	6,5%	-79,6%	-23,6%

Como já referido, na Portaria n.º. 48/2016 foram estipulados os medicamentos com obrigatoriedade de registo e, como tal, no gráfico 3 estão apresentados todos os medicamentos que foram objeto de estudo. Verificou-se que existem três medicamentos que apresentam uma utilização claramente dominante, sendo estes o adalimumab, o etanercept e o ustecinumab. Todos os outros medicamentos apresentaram consumos visivelmente mais baixos, onde o abatacept, o anacinra e o certolizumab tiveram mesmo um consumo residual.

**Gráfico 3** - DDD totais consumidas por medicamento em Portugal Continental nos anos de 2016 e de 2017

Percebe-se ainda pela tabela 8 que, os três medicamentos maioritariamente consumidos, apresentaram um consumo relativamente constante do ano de 2016 para o ano de 2017.

Por outro lado, apesar do consumo do abatacept e secucinumab terem sido substancialmente mais baixos comparativamente aos três medicamentos dominantes, foram os medicamentos que tiveram um maior crescimento de utilização de um ano para o outro.

Tabela 8 - Variação total do consumo dos medicamentos em DDD de 2016 para 2017

Variação do consumo 2016/2017 (%)	
Abatacept	337,0%
Adalimumab	-7,1%
Anacinra	85,4%
Certolizumab	73,1%
Etanercept	-22,6%
Golimumab	-4,9%
Infliximab	74,5%
Secucinumab	797,9%
Tocilizumab	93,9%
Ustekinumab	-7,1%

Ao procedermos a uma avaliação *per capita*, como apresentado no gráfico 4, os resultados mantiveram-se bastante semelhantes, em que o consumo do adalimumab, etanercept e do ustecinumab continuou claramente dominante.

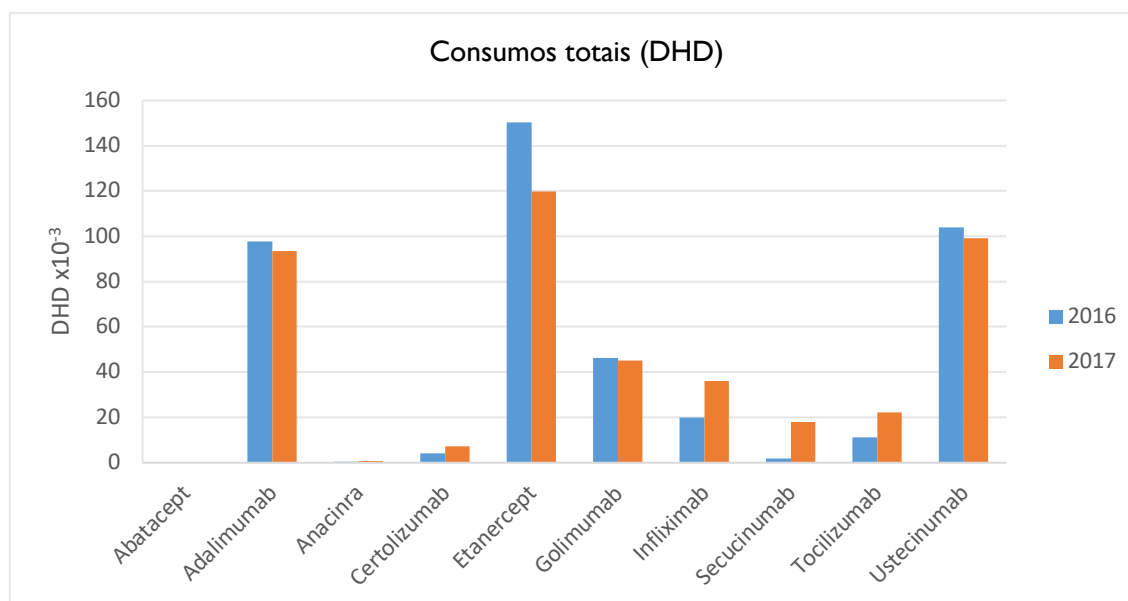


Gráfico 4 - DHD totais consumidas por medicamento em Portugal Continental nos anos de 2016 e de 2017

6.1.1. Consumos hospitalares por doença

Através da avaliação do gráfico 5, conseguimos perceber qual foi a doença em que se verificou um maior consumo destes medicamentos no ano de 2016 e de 2017.

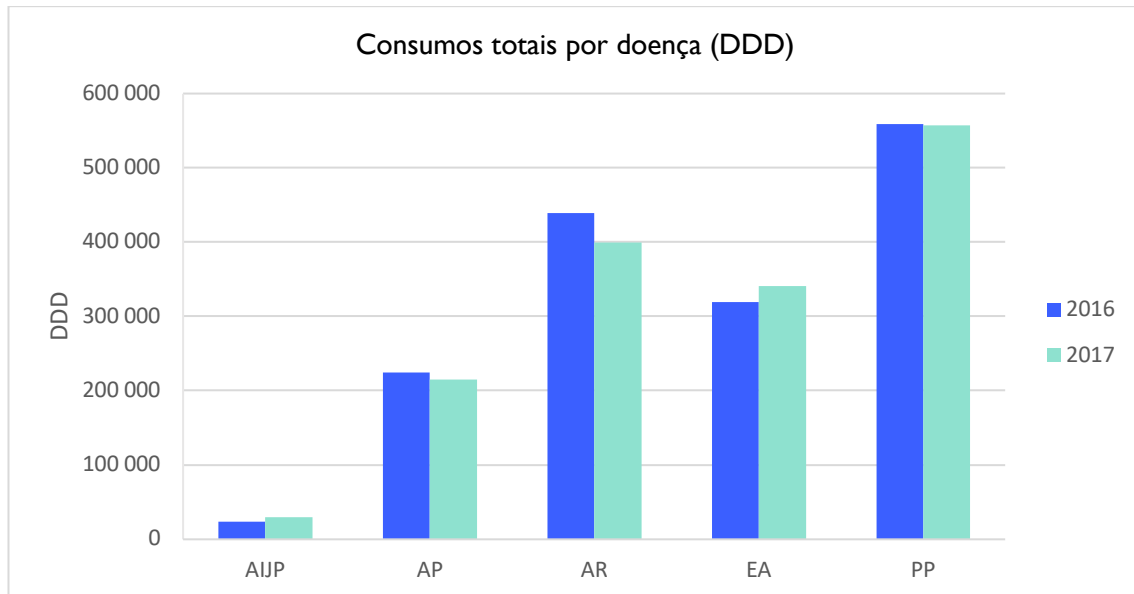


Gráfico 5 - Consumos totais dos medicamentos biológicos em DDD constantes na Portaria nº. 48/2016 para as doenças estipuladas

Existe uma clara perceção de que a PP foi a doença em que se verificou um maior consumo de medicamentos, seguindo-se desde logo a AR. No entanto, na AIJP foi, onde já seria de esperar, a doença em que houve um menor consumo.

De seguida, optou-se por fazer uma avaliação de consumos por doença em que se discriminou todos os medicamentos que foram utilizados para o tratamento da respetiva doença. O objetivo principal desta abordagem foi perceber qual o medicamento mais consumido em cada doença e, perceber quais são as diferenças de utilização possíveis de detetar do ano de 2016 para o ano de 2017.

No gráfico 6, estão representados nove medicamentos distintos que foram utilizados no tratamento da PP. De notar que, o ixecizumab apesar de estar indicado no tratamento desta doença não apresentou qualquer valor relativo ao seu consumo, ao contrário do ustecinumab que teve um consumo substancialmente maior, comparativamente aos restantes medicamentos. Situações como o adalimumab e o etanercept, apresentaram ainda assim, um consumo razoável.

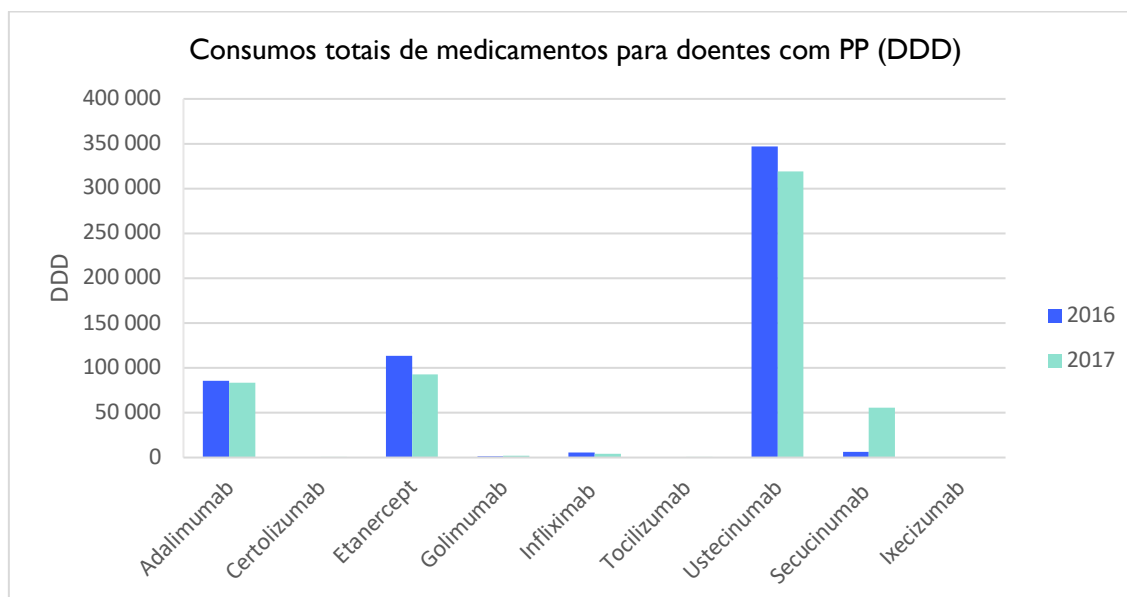


Gráfico 6 - Consumos totais dos medicamentos biológicos indicados na Portaria n.º. 48/2016 para o tratamento da PP

Já na AR, o medicamento que mostrou ter maior utilização foi o etanercept, onde se percebeu uma clara dominância relativamente aos restantes medicamentos.

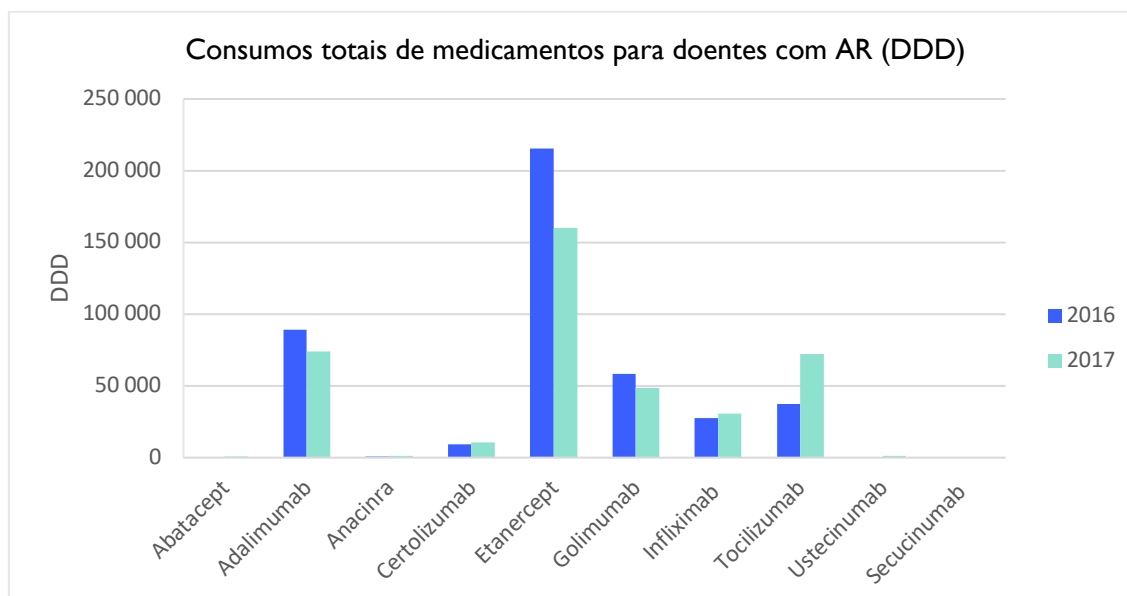


Gráfico 7 - Consumos totais dos medicamentos biológicos indicados na Portaria n.º. 48/2016 para o tratamento da AR

No que diz respeito ao tratamento da EA, verificou-se que não existe um medicamento que detenha a dominância de utilização. Como se observa pelo gráfico 8, tanto o adalimumab, como o etanercept, como o golimumab apresentaram consumos bastante significativos. Além disso, é ainda possível identificar que, o medicamento que sofreu uma maior oscilação na sua

utilização entre os anos de 2016 e 2017 foi o infliximab, sendo que este teve um aumento de utilização em mais do dobro relativamente ao ano anterior.

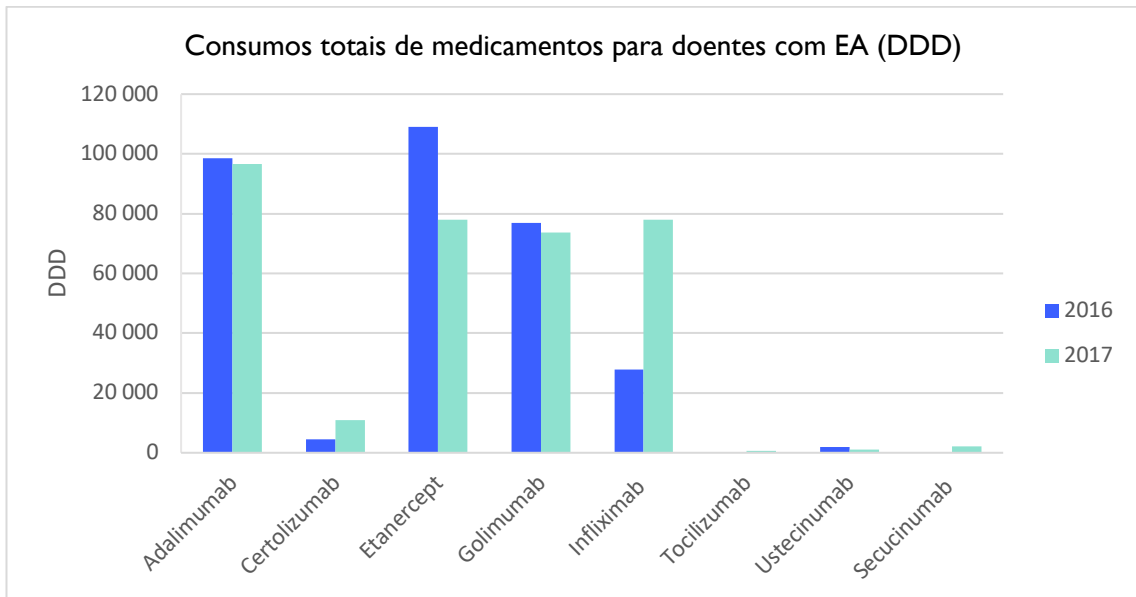


Gráfico 8 - Consumos totais dos medicamentos biológicos indicados na Portaria nº. 48/2016 para o tratamento da EA

No gráfico 9, percebe-se que dos 10 medicamentos utilizados no tratamento da AP, existem dois que foram predominantemente utilizados: o adalimumab e o etanercept. O abatacept e o certolizumab apesar de se notar algum consumo, este é substancialmente mais baixo quando comparado com os dois medicamentos dominantes.

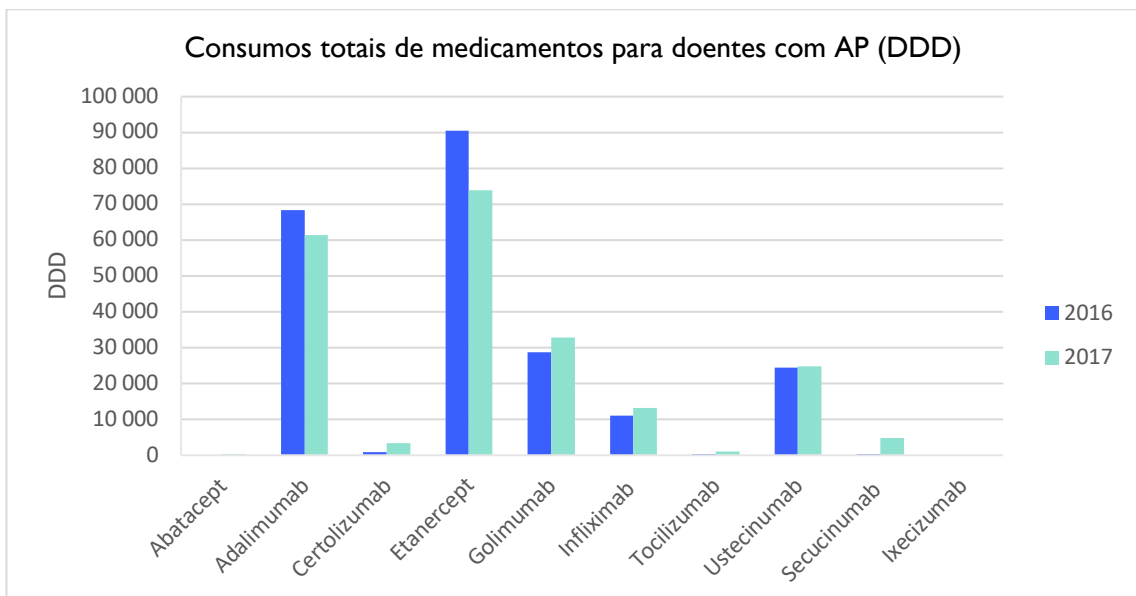


Gráfico 9 - Consumos totais dos medicamentos biológicos indicados na Portaria nº. 48/2016 para o tratamento da AP

Por último, surge nesta avaliação a AIJP onde se verificou a utilização de nove medicamentos distintos para o seu tratamento, sendo que, o abatacept apesar de estar aprovado para o tratamento da AIJP, não apresentou qualquer consumo nos anos de 2016 e 2017. No entanto, o consumo de etanercept e de adalimumab é sem margem para dúvidas dominante.

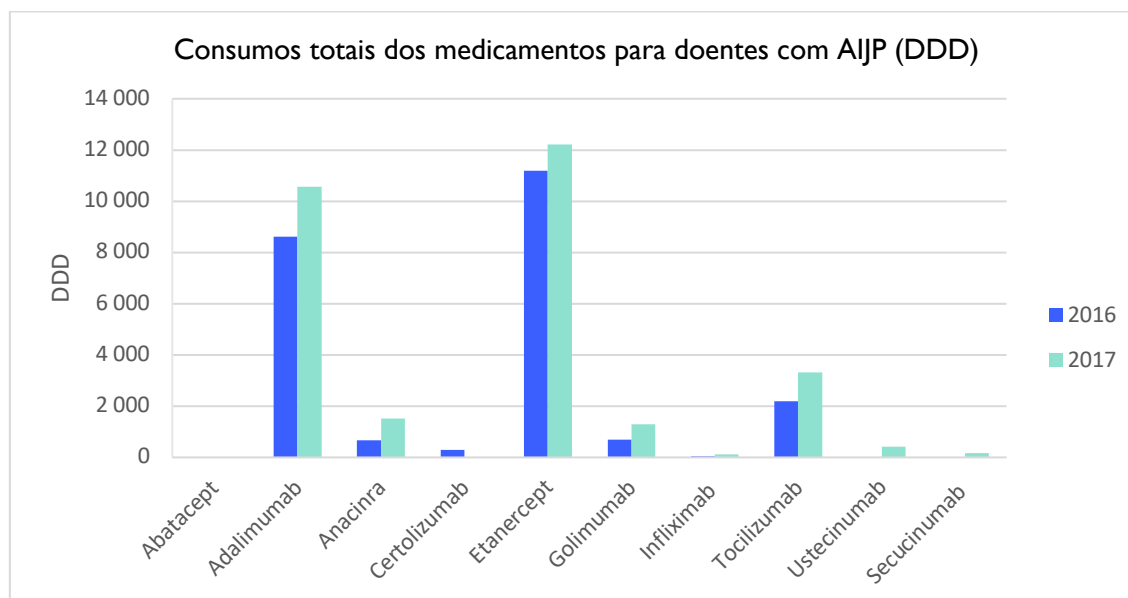


Gráfico 10 - Consumos totais dos medicamentos biológicos indicados na Portaria n.º. 48/2016 para o tratamento da AIJP

6.1.2. Consumos hospitalares por medicamento

A avaliação que se segue, teve como principal objetivo evidenciar em que doença é que determinado medicamento apresentou um maior consumo.

Como podemos desde logo observar pelo gráfico 11, o abatacept foi o medicamento mais utilizado para o tratamento da AR, apresentando um consumo baixo na AP em 2017 e nulo em 2016. No que diz respeito ao tratamento da AIJP, não há qualquer registo de utilização.

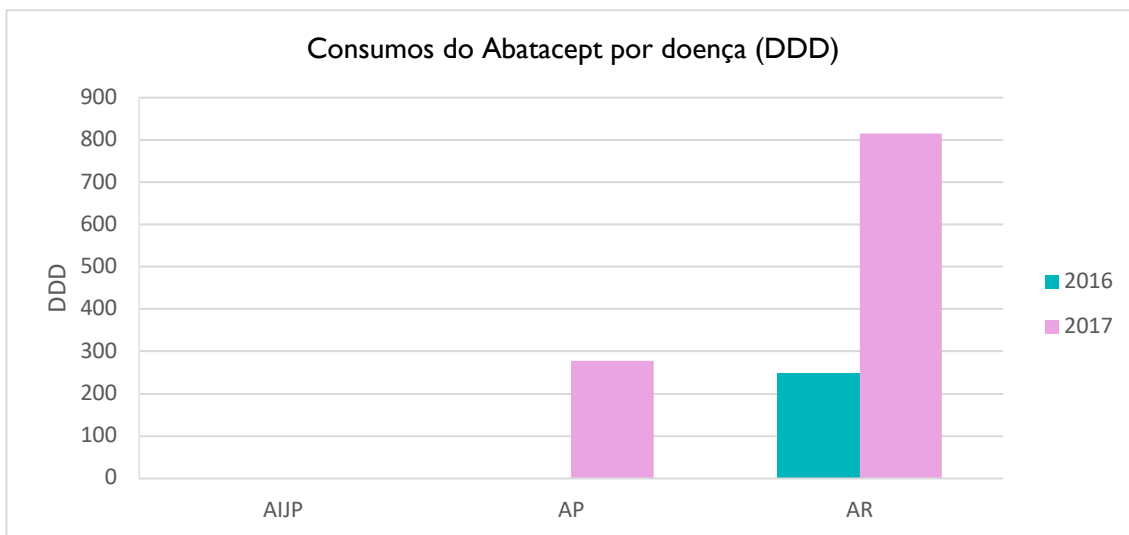


Gráfico 11 - Consumo total do Abatacept para as doenças indicadas na Portaria n.º. 48/2016

O adalimumab é um medicamento que apresenta um espectro de utilização mais alargado, sendo utilizado para o tratamento das cinco doenças distintas que estão apresentadas no gráfico 12. Verifica-se, desde logo, uma distribuição de utilização do medicamento por doença mais homogénea. Apenas na AIJP é que se verificou uma menor utilização.

No que diz respeito às variações de consumo por ano, em cada doença, o gráfico mostra uma distribuição relativamente uniforme, onde se nota apenas um pequeno decréscimo de utilização no ano de 2017 em praticamente todas as doenças.

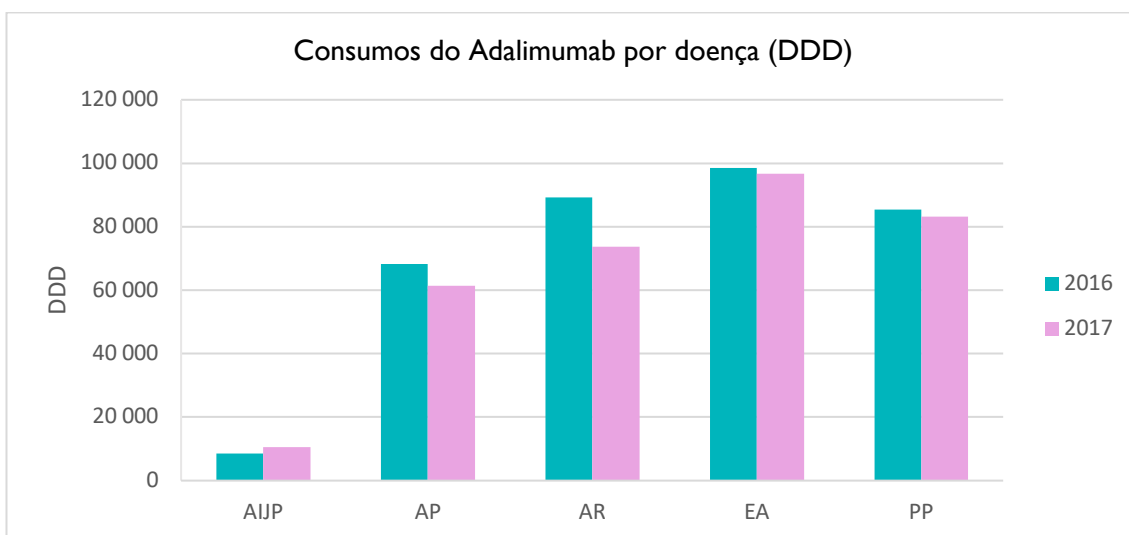


Gráfico 12 - Consumo total do Adalimumab para as doenças indicadas na Portaria n.º. 48/2016

No gráfico 13, no que respeita ao medicamento anacinra, apenas se verificou a sua utilização no tratamento da AIJP e da AR. Contudo, em ambas as doenças se percebeu um pequeno crescimento do seu consumo no ano de 2017.

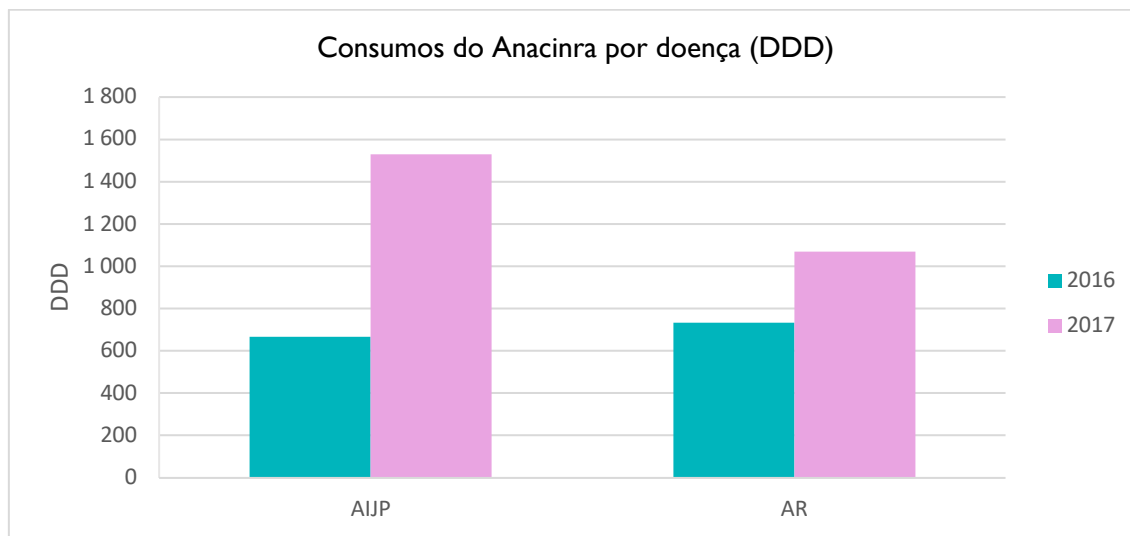


Gráfico 13 - Consumo total do Anacinra para as doenças indicadas na Portaria n.º. 48/2016

O certolizumab teve um maior consumo para o tratamento de AR e EA. Este apesar de estar indicado para o tratamento da PP, conseguimos perceber pelo gráfico 14 que, a sua utilização nesse sentido foi praticamente nula. Foi ainda no tratamento da EA e da AP, que se verificou um maior crescimento da sua utilização, do ano de 2016 para o ano de 2017.

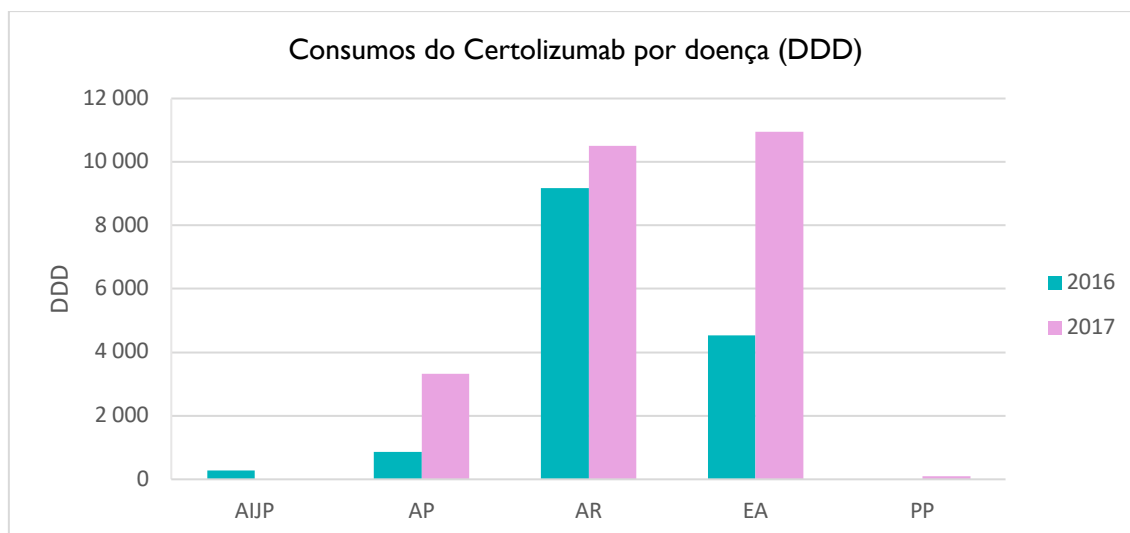


Gráfico 14 - Consumo total do Certolizumab para as doenças indicadas na Portaria n.º. 48/2016

O etanercept foi um dos medicamentos mais consumidos no presente estudo. Como se pode observar pelo gráfico 15, este apresentou uma utilização considerável no tratamento das cinco doenças, sendo na AR onde se verificou o seu maior consumo e na AIJP o menor.

No que diz respeito às restantes doenças, o seu consumo apresentou-se bastante heterogéneo, apenas com pequenas variações de utilização do ano de 2016 para o de 2017.

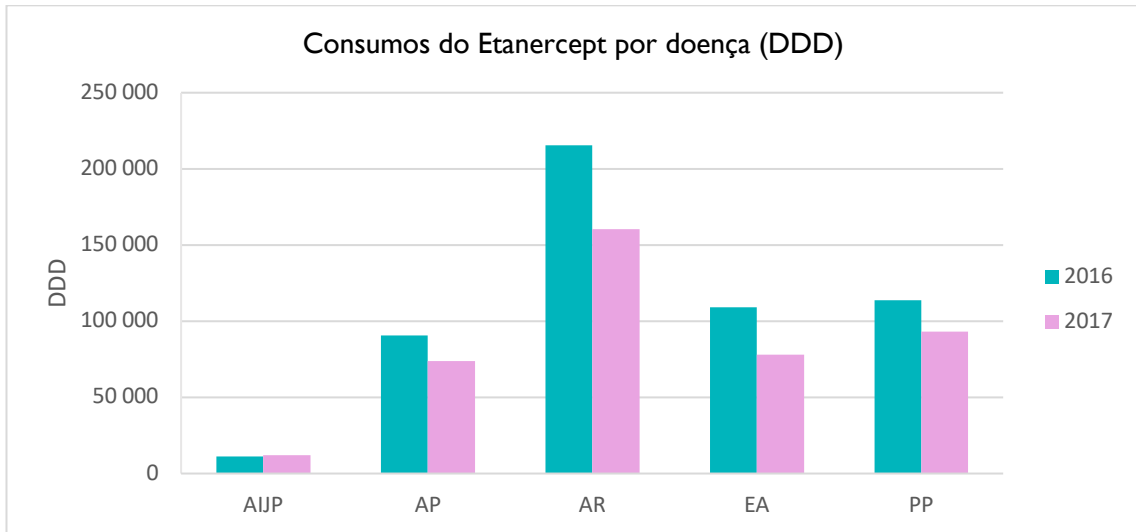


Gráfico 15 - Consumo total do Etanercept para as doenças indicadas na Portaria n.º. 48/2016

O golimumab foi também um medicamento que apresentou um consumo razoável, principalmente no tratamento da AP, AR e da EA. Como se pode observar pelo gráfico 16, é na EA que se verifica a sua maior utilização, seguindo-se a AR e, posteriormente, a AP.

O golimumab à semelhança do certolizumab (Gráfico 14) está também aprovado no tratamento da PP, contudo, a sua utilização nesse sentido é residual quando comparada às restantes doenças.

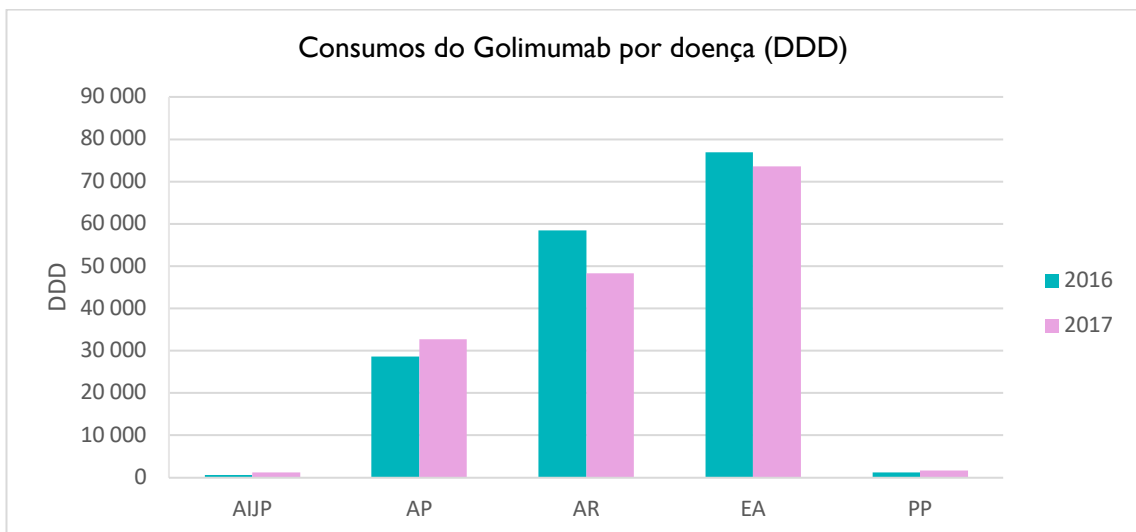


Gráfico 16 - Consumo total do Golimumab para as doenças indicadas na Portaria n.º. 48/2016

Relativamente ao consumo do infliximab, representado no gráfico 17, podemos constatar um crescimento acentuado no tratamento EA, principalmente no ano de 2017. Tanto AR como na AP, apesar do consumo ser mais baixo, este manteve-se constante de um ano para o outro. Já em doenças como a AIJP e PP, o consumo mostrou-se praticamente residual.

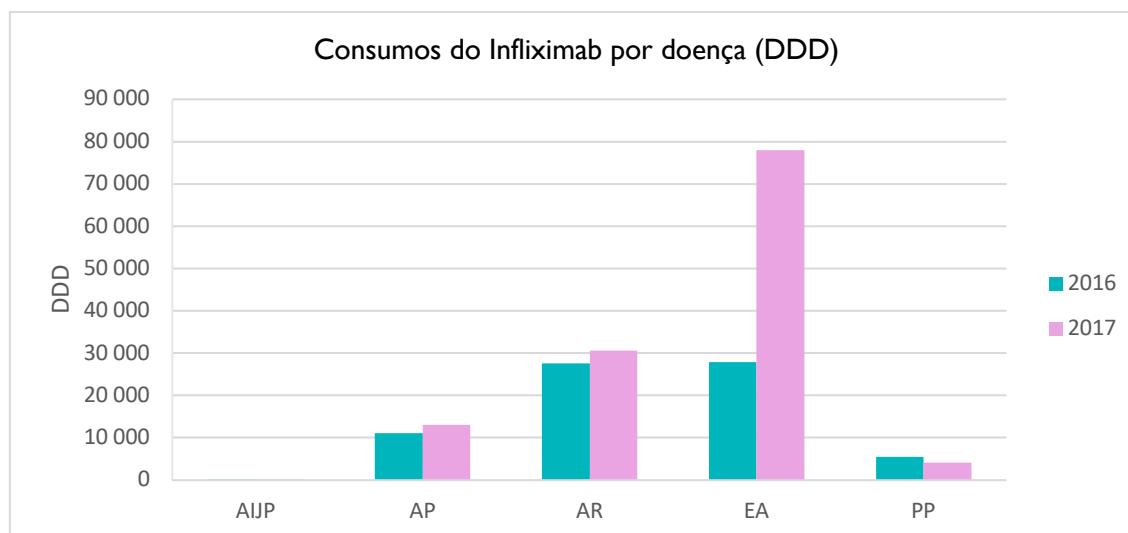


Gráfico 17 - Consumo total do Infliximab para as doenças indicadas na Portaria n.º. 48/2016

O tocilizumab foi predominantemente utilizado no tratamento da AR e, teve um acentuado crescimento no seu consumo no ano de 2017. Este, apesar de estar também aprovado para o tratamento da AIJP, a sua utilização neste sentido foi residual.

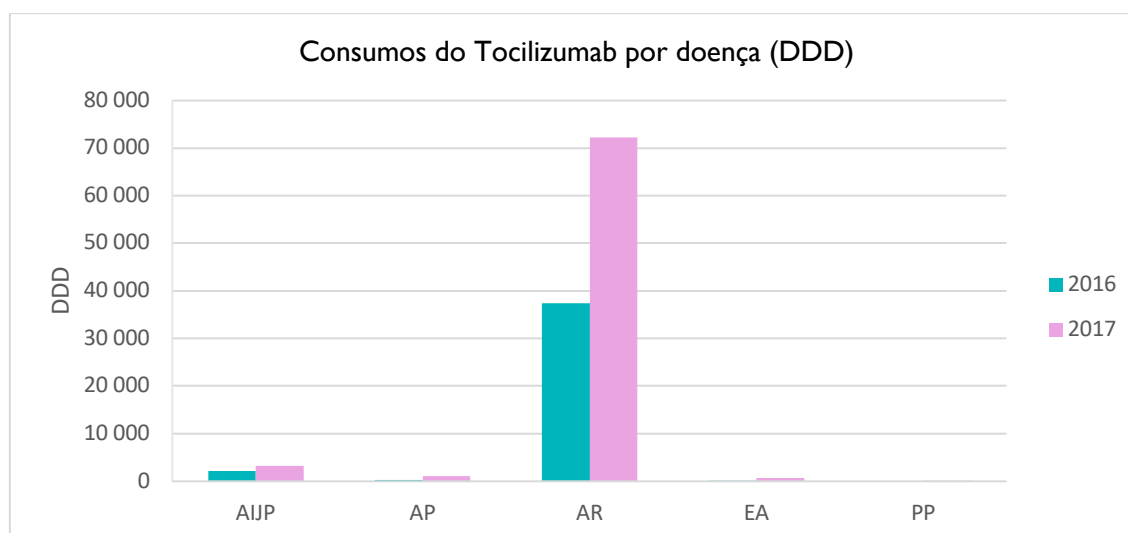


Gráfico 18 - Consumo total do Tocilizumab para as doenças indicadas na Portaria n.º. 48/2016

O ustecinumab (Gráfico 19) entra também no grupo dos medicamentos com maior consumo, contudo, este consumo foi direcionado praticamente para o tratamento da PP, apesar de estar também indicado no tratamento da AP.

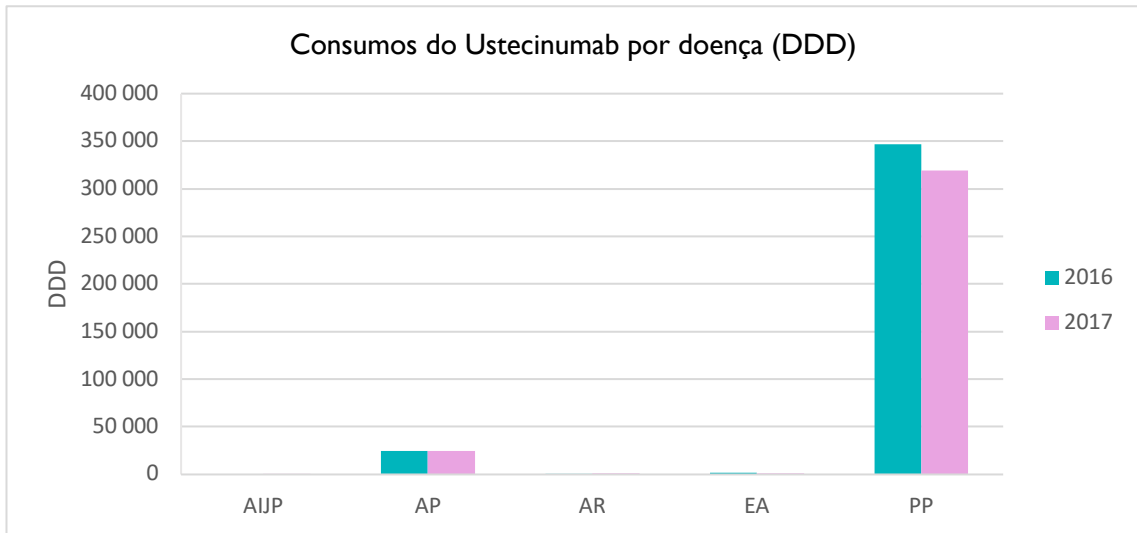


Gráfico 19 - Consumo total do Ustecinumab para as doenças indicadas na Portaria n.º. 48/2016

Por último, na análise do gráfico 20, que representa o consumo de secucinumab, podemos constatar que este teve um aumento bruto de utilização no tratamento da PP no ano de 2016 para o ano de 2017. Contudo, no que diz respeito ao tratamento das restantes doenças o consumo foi praticamente nulo ou residual.

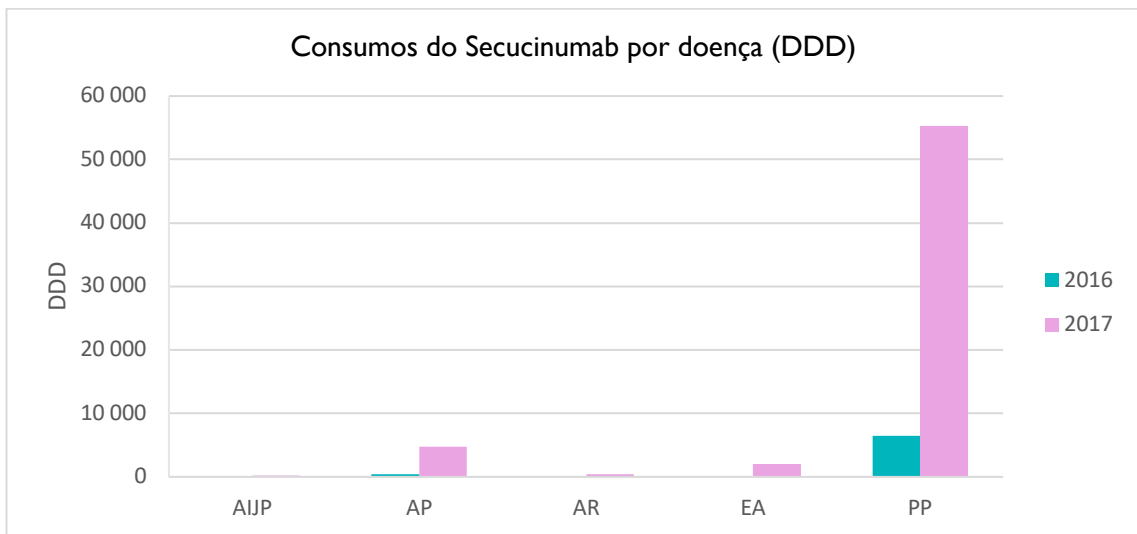


Gráfico 20 - Consumo total do Secucinumab para as doenças indicadas na Portaria n.º. 48/2016

CAPÍTULO 3.

**PERFIL DOS DOENTES SOB TERAPÊUTICA BIOLÓGICA DE ACORDO COM
A PORTARIA Nº.48/2016**

I. Introdução

Apresentada uma panorâmica acerca dos consumos hospitalares de medicamentos biológicos que estão estipulados pela Portaria n.º.48/2016, de 22 de Março, torna-se importante perceber qual o perfil destes doentes. O estudo que se segue, permite-nos uma maior consciencialização e sensibilidade, para compreendermos quantos doentes estão abrangidos por esta portaria, sob que condições estão a ser tratados, e que terapêutica (tendo em conta o seu diagnóstico) é que está a ser instituída.

2. Objetivos

2.1. Objetivos gerais

- Caraterizar o perfil dos doentes inscritos no registo mínimo, em função de parâmetros demográficos, clínicos e terapêuticos.

2.2. Objetivos específicos

- Caraterização e análise do perfil dos doentes com diagnóstico de PP, AR, AP, EA e AIJP
- Caraterização e análise do perfil dos doentes em função do ano (2016 e 2017), da terapêutica, da região de saúde e origem de prescrição.
- Caraterizar os diferentes perfis de prescrição por doença.

3. Metodologia

3.1. Desenho do estudo

Estudo observacional transversal.

3.2. População em estudo

Doentes que integram o registo mínimo ao abrigo dos critérios estipulados pela Portaria n.º.48/2016 e posteriores atualizações.

3.3. Critérios de inclusão e de exclusão

3.3.1. Critérios de inclusão

- Doentes com pelo menos uma das condições estipuladas na Portaria n.º. 48/2016 e posteriores atualizações. Condições que incluem diagnósticos de PP, AR, EA, AP e AIJP.

- Doentes sob terapêutica biológica estipulada na Portaria n.º. 48/2016 e posteriores atualizações.
- Doentes com pelo menos um registo de dispensa de medicamentos biológicos estipulados na Portaria n.º. 48/2016 e posteriores atualizações.

3.3.2. Critérios de exclusão

- Doentes com diagnósticos diferentes àqueles que se encontram estipulados pela Portaria n.º. 48/2016.
- Doentes com diagnósticos duplos e doentes mais do que um diagnóstico para o mesmo número de processo.
- Doentes com terapêutica biológica diferente à que é estipulada pela Portaria n.º. 48/2016 e posteriores atualizações.

4. Programas informáticos

Os cálculos estatísticos e os gráficos da análise detalhada por doença, foram realizados no programa informático SPSS (v25). O nível de significância estatística considerado foi de $p < 0,05$, com um intervalo de confiança (IC) de 95%.

5. Operacionalização e estabilização da base de dados

Para a realização deste estudo, foi utilizada a base de dados do estudo anterior relativa ao registo mínimo de medicamentos biológicos (Portaria n.º. 48/2016 e posteriores atualizações) dos anos de 2016 e 2017. Contudo, neste âmbito, procedeu-se a uma etapa de operacionalização extra, uma vez que, a unidade estatística já não é o número de dispensas mas sim o doente em si.

Para que a informação fosse possível de ser obtida procedeu-se da seguinte forma:

- Apenas se considerou uma dispensa por doente em cada ano;
- A dispensa que se considerou em cada ano foi a primeira registada;
- Para doentes que durante o ano tiveram alteração da terapêutica, foram contabilizados como “doentes expostos a dois medicamentos diferentes”.

Tabela 9 - Etapa de estabilização da base de dados do registo mínimo obrigatório referente aos anos de 2016 e 2017

	Base de dados 2016	Base de dados 2017
Diagnósticos diferentes para o mesmo n.º. de processo	2046	1909

*Cada número da tabela representa o número de dispensas eliminadas para cada variável correspondente.

6. Resultados

6.1. Caracterização e análise geral do perfil dos doentes

Como ponto de partida, procedeu-se à contagem dos doentes por ano, pelo que no ano de 2016 se verificou um registo de 5364 doentes e no ano de 2017 de 6087.

Tabela 10 - Número de doentes, transições entre anos e idade

	2016	2017
N (%)	5364 (46,8%)	6087 (53,2%)
Transitaram de 2016 para 2017; n (%)	4090 (76,2%)	
Provenientes de 2016 em 2017; n (%)		4090 (67,2%)
Idade; n	5353	6073
Média	50,35	50,08
Mediana	51,00	50,00
Desvio padrão	14,705	14,654

Como seria de esperar, nem todos os doentes transitaram de um ano para o outro, sendo que, os motivos podem ser diversos. Todavia, uma grande maioria dos doentes presentes em 2016, cerca de 76,2% transitaram para o ano de 2017.

Ao avaliarmos o ano de 2017, verificámos que o total de doentes provenientes de 2016 apenas representa 67,2%, uma vez que, existiram novos doentes que iniciaram uma terapêutica e foram contabilizados apenas no ano de 2017.

No que respeita à idade dos doentes presentes no estudo (Tabela 10), verificou-se que a média de idades destes em 2016 foi de 50,35 anos e que, em 2017 foi de 50,08 anos.

Na avaliação do género dos doentes, representada no gráfico 21, verificou-se que existiam mais doentes do sexo feminino registados, comparativamente ao sexo masculino, sendo que, no ano de 2016 a percentagem de mulheres foi de 55,0% e a de homens foi de 45,0%. Já no ano de 2017 a percentagem foi de 53,5% e de 46,5%, respetivamente.

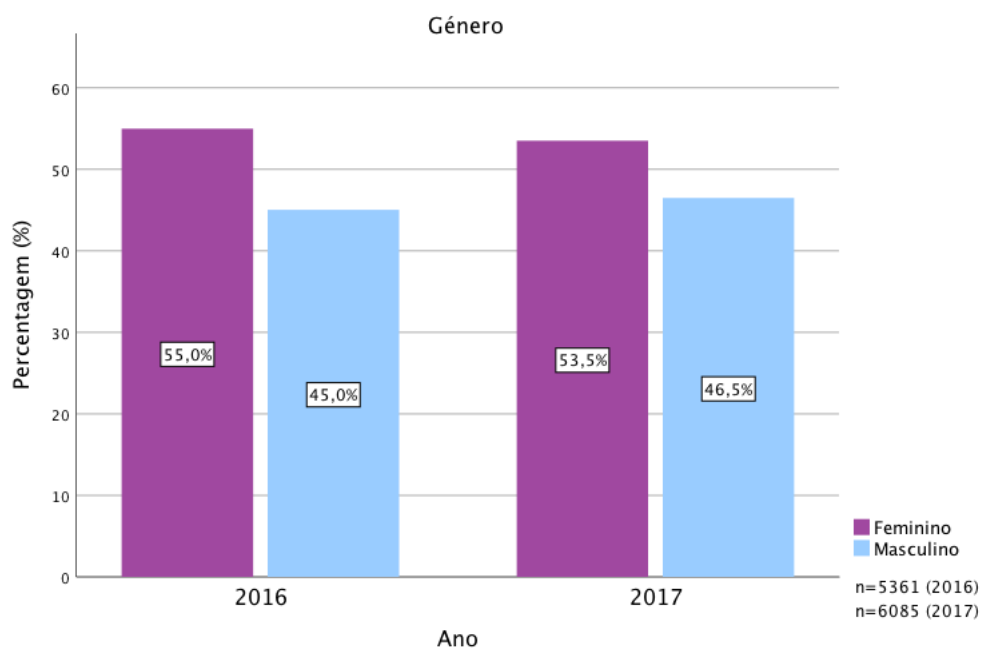


Gráfico 21 - Distribuição dos doentes em percentagem por ano e por género

No gráfico 22, apresenta-se a distribuição dos doentes por diagnóstico em cada ano, onde se verificou que as doenças com um maior número de doentes registados seguem a seguinte ordem: PP (30,7% em 2016; 33,3% em 2017), AR (31,9% em 2016; 29,0% em 2017), EA (21,3% em 2016; 22,1% em 2017), AP (14,0% em 2016; 13,5% em 2017) e por último a AIJP (2,1% em 2016; 2,2% em 2017).

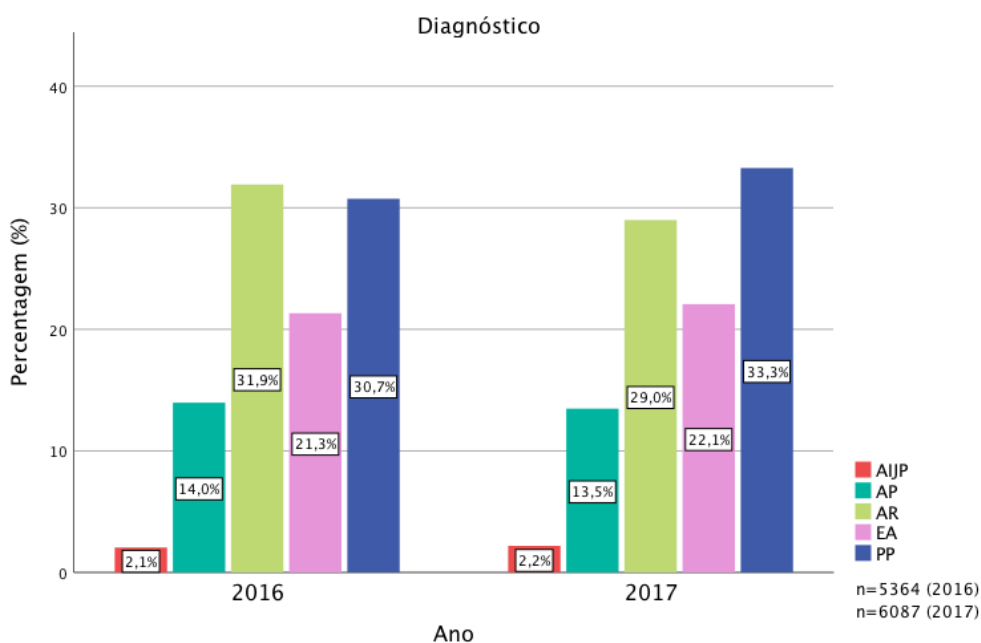


Gráfico 22 - Distribuição dos doentes por diagnóstico nos anos de 2016 e de 2017

Na tabela que se segue (Tabela II), é possível constatar o número de medicamentos diferentes, a que determinado doente esteve exposto durante cada ano de tratamento, no qual se verificaram diferenças estatisticamente significativas nas proporções de um ano para o outro ($\chi^2=7,943$; p -valor=0,019).

Tabela II - Número de medicamentos utilizados por doente por ano

			2016	2017
Nº de medicamentos utilizados	1	n (%)	5097 (47,2%) (95,0%)	5710 (52,8%) (93,8%)
	2	n (%)	248 (41,5%) (4,6%)	350 (58,5%) (5,7%)
	3	n (%)	19 (41,3%) (0,4%)	27 (58,7%) (0,4%)

Assim, o que se verificou foi que em 2016, 95,0% dos doentes estiveram expostos a apenas um medicamento, 4,6% estiveram expostos a dois medicamentos distintos e apenas 0,4% dos doentes é que apresentaram registo de terem sido expostos a três tipos de medicamentos diferentes. Relativamente aos resultados obtidos no ano de 2017, verificou-se que 93,8% dos doentes esteve apenas exposto a um medicamento, 5,7% a dois medicamentos e apenas 0,4% a três medicamentos.

Decorrente do número de medicamentos utilizados pelos doentes durante um ano de terapêutica, no gráfico 23 conseguimos perceber que, dos doentes que estiveram expostos a apenas um único medicamento, qual foi o medicamento mais utilizado. Claramente o medicamento com uma utilização dominante, foi o etanercept tanto em 2016 com 39,5% como em 2017 com 33,3%. Seguiu-se logo o adalimumab com 24,1% em 2016 e 23,9% em 2017.

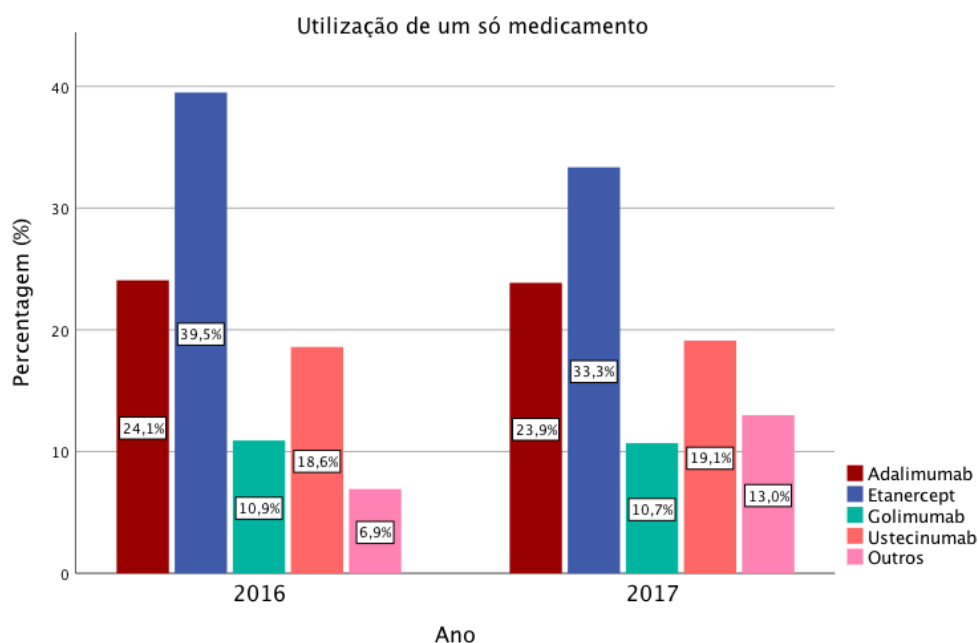


Gráfico 23 - Percentagem de doentes que apenas foram expostos a um único tipo de medicamento durante os anos de 2016 e 2017

No gráfico seguinte (Gráfico 24) seguiu-se a mesma abordagem, contudo, agora estão presentes as trocas entre medicamentos que foram realizadas nos doentes que estiveram expostos a dois medicamentos diferentes.

Consegue-se perfeitamente perceber que, dos doentes que trocaram de um medicamento para outro, a principal troca fez-se entre o adalimumab e etanercept.

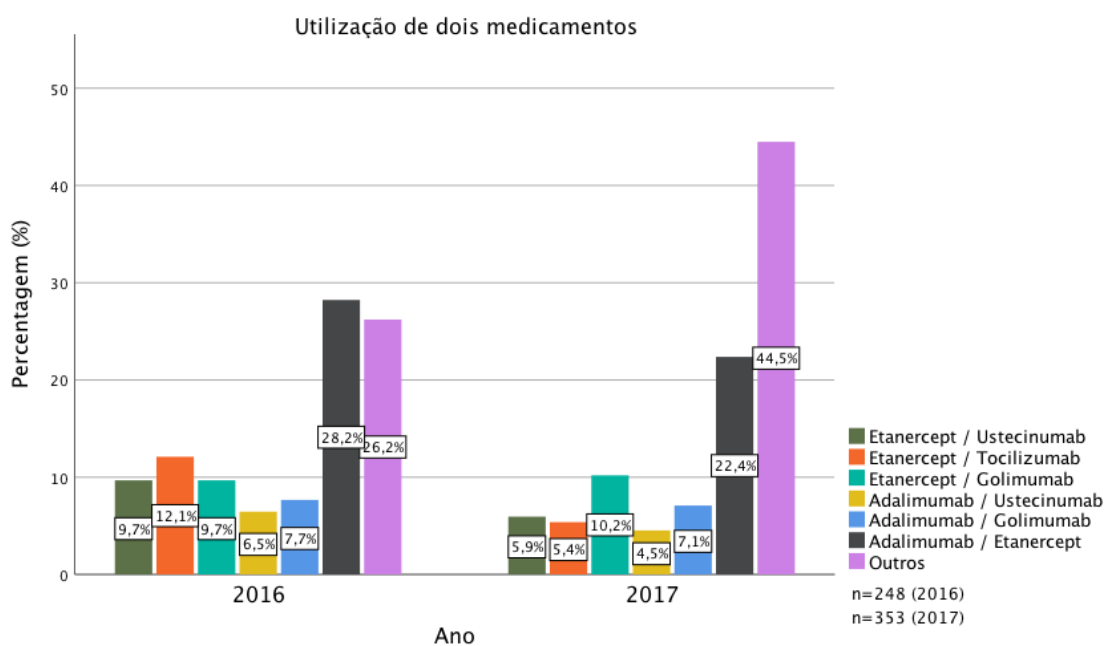


Gráfico 24 - Percentagem de doentes que foram expostos a dois tipos de medicamentos durante os anos de 2016 e 2017

A análise do consumo de medicamentos biológicos por ARS, mostrou-se uma variável bastante interessante na medida em que, nos permitiu inferir em que região do país é que se verificou uma maior utilização destes medicamentos. Contudo, como seria de esperar, as duas regiões com uma maior população, ARS Norte e ARS LVT, foram aquelas que logicamente apresentaram uma maior utilização quando comparado com as restantes regiões.

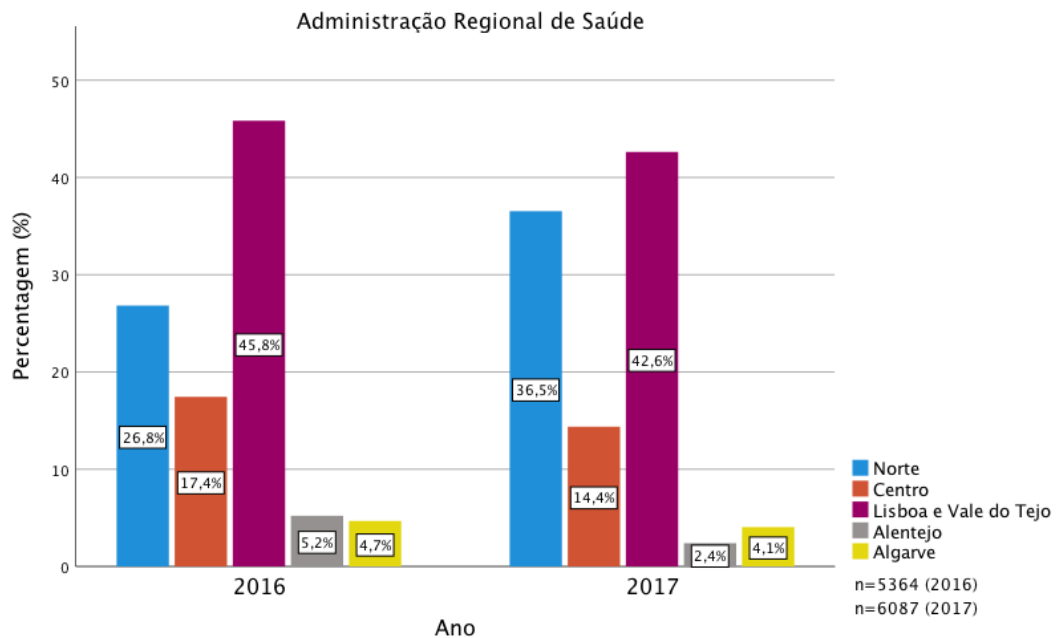


Gráfico 25 - Distribuição dos doentes por ARS por ano

Das cinco ARS existentes em Portugal Continental, é visível que tanto em 2016 como em 2017 as regiões predominantes foram as mesmas, tendo-se apenas notado um aumento de 26,9% em 2016 para 36,7% em 2017 na região Norte.

No que respeita ao ato de prescrição destes medicamentos, já tinha sido anteriormente referido que, a prescrição pode ser feita tanto na esfera privada como na pública, desde que, seja por realizada por centros prescritores devidamente autorizados.

É neste sentido que, surge a necessidade de avaliação do peso da prescrição oriunda do sistema público e do sistema privado. Posto isto, no gráfico 26 conseguimos perceber que, apesar das prescrições serem maioritariamente provenientes do sistema público ($\approx 55\%$), o sistema privado apresentou também um importante peso na prescrição destes medicamentos, sendo responsável por cerca de 45% das prescrições totais nos anos de 2016 e de 2017 e, por isso, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas, uma vez que, o padrão de prescrição de um ano para o outro não se alterou ($\chi^2=0,027$; p -valor= $0,870$).

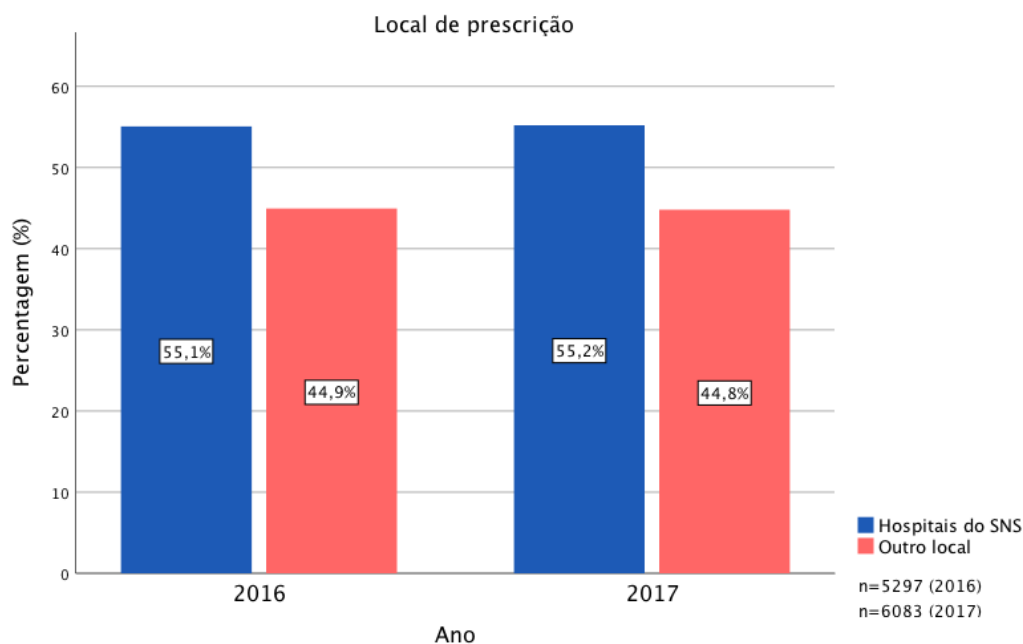


Gráfico 26 - Percentagem de prescrições por local de prescrição nos anos de 2016 e 2017

Na tabela seguinte (Tabela 12), pretendeu-se entender se existia uma associação entre o género do doente e o local de prescrição. E o que se verificou foi que existe de facto uma associação entre o local de prescrição ao nível do género ($\chi^2=41,797$; p -valor<0,001).

Tabela 12 - Percentagem de doentes do sexo feminino e masculino por local de prescrição no ano de 2016

		Género		
		Feminino	Masculino	
Local de prescrição	Hospitais do SNS	n (%)	1716 (58,9%)	1198 (41,1%)
	Outro Local	n (%)	1190 (50,0%)	1190 (50,0%)

Ainda na mesma abordagem, mas referente ao ano de 2017 (Tabela 13), continua-se a verificar que existe uma associação entre o local de prescrição ao nível do género ($\chi^2=40,915$; p -valor<0,001).

Tabela 13 - Percentagem de doentes do sexo feminino e masculino por local de prescrição no ano de 2017

			Género	
			Feminino	Masculino
Local de prescrição	Hospitais do SNS	n (%)	1919 (57,2%)	1437 (42,8%)
	Outro Local	n (%)	1334 (49,0%)	1391 (51,0%)

No que diz respeito à diferença de idades dos doentes tendo em conta o local de prescrição verificou-se que, para o ano de 2016 (Tabela 14), a idade média dos doentes seguidos pelo sistema público é ligeiramente superior (51,27 anos), comparativamente à idade média dos doentes seguidos no privado (49,17 anos), notando-se assim uma diferença estatisticamente significativa, entre o local de prescrição ao nível da idade média dos doentes (teste-t=5,178; p -valor<0,001).

Tabela 14 - Idade média dos doentes tendo em conta o local de prescrição no ano de 2016

			Idade
			Local de prescrição
	Outro Local	n; média (dp)	2373; 49,17 (\pm 15,046)

No ano de 2017, verificou-se exatamente o mesmo padrão em que os doentes seguidos no sistema público apresentam uma idade média ligeiramente superior com 50,71 anos, quando comparado com os doentes com seguimento no privado, com uma idade média de 49,30 anos, notando-se novamente uma diferença estatisticamente significativa entre o local de prescrição ao nível da idade média dos doentes (teste-t=3,744; p -valor=0,009).

Tabela 15 - Idade média dos doentes tendo em conta o local de prescrição no ano de 2017

			Idade
			Local de prescrição
	Outro Local	n; média (dp)	2716; 49,30 (\pm 14,858)

Posteriormente, decorrente da análise da exposição dos doentes a diferentes medicamentos, avaliou-se se existe alguma associação entre o local de prescrição e a

exposição dos doentes a dois medicamentos diferentes. E, de facto, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre o local de prescrição, ao nível do número de exposições a medicamentos diferentes que cada doente foi exposto ($\chi^2=0,310$; p -valor= $0,578$).

Basicamente, verificou-se que os padrões de exposição dos doentes a diferentes medicamentos se mantiveram independentemente do local de prescrição.

Tabela 16 - Percentagem de doentes tendo em conta o local de prescrição que tiveram a expostos a diferentes medicamentos em 2016

		Nº exposições a medicamentos diferentes		
		1	2	
Local de prescrição	Hospitais do SNS	n (%)	2774 (95,5%)	130 (4,5%)
	Outro Local	n (%)	2261 (95,2%)	114 (4,8%)

No ano de 2017 (Tabela 17), verificou-se o mesmo padrão em que a maioria dos doentes estiveram sujeitos a apenas um tipo de medicamento durante o ano de tratamento, sendo o número de doentes expostos a dois medicamentos inferiores tanto no público como no privado. Contudo, nesta análise verifica-se uma diferença estatisticamente significativa entre o local de prescrição no que diz respeito ao número de exposições a medicamentos diferentes que cada doente esteve exposto ($\chi^2=7,583$; p -valor= $0,006$).

Tabela 17 - Percentagem de doentes tendo em conta o local de prescrição que tiveram a expostos a diferentes medicamentos em 2017

		Nº exposições a medicamentos diferentes		
		1	2	
Local de prescrição	Hospitais do SNS	n (%)	3126 (93,4%)	220 (6,6%)
	Outro Local	n (%)	2577 (95,1%)	133 (4,9%)

Na análise que se segue (Tabela 18), tentou-se perceber se haveria alguma associação entre o local de prescrição e os dois medicamentos que foram mais prescritos. E, de facto, verificou-se uma diferença estatisticamente significativa ($\chi^2=9,724$; p -valor= $0,002$). Em 2016, a prescrição de etanercept tanto ao nível dos hospitais do SNS, como no privado é superior quando comparada com a prescrição de adalimumab.

Tabela 18 - Diferenças na percentagem de prescrição entre o setor público e o setor privado para os dois medicamentos mais consumidos em 2016

			Nome do medicamento	
			Adalimumab	Etanercept
Local de prescrição	Hospitais do SNS	n (%)	712 (35,8%)	1278 (64,2%)
	Outro Local	n (%)	504 (41,3%)	717 (58,7%)

No ano de 2017 (Tabela 19), verificou-se exatamente o mesmo padrão, em que tanto a nível público como a nível privado, o etanercept apresenta uma maior percentagem de prescrições comparativamente ao adalimumab. Também aqui se percebe que existem proporções diferentes entre os locais de prescrição e os dois medicamentos mais prescritos ($\chi^2=9,241$; p -valor=0,002).

Tabela 19 - Diferenças na percentagem de prescrição entre o setor público e o setor privado para os dois medicamentos mais consumidos em 2016

			Nome do medicamento	
			Adalimumab	Etanercept
Local de prescrição	Hospitais do SNS	n (%)	817 (39,7%)	1240 (60,3%)
	Outro Local	n (%)	545 (45,2%)	662 (54,8%)

6.2. Caraterização e análise do perfil dos doentes com psoríase em placas

Iniciando uma abordagem mais específica, procedeu-se a uma divisão dos doentes por diagnóstico. Como se pode observar pela tabela 20, existem 1649 doentes registados em 2016 com PP e 2025 doentes em 2017. Dos doentes presentes em 2016, transitaram para o ano de 2017 1332 correspondendo a 80,8% da totalidade de doentes existentes em 2016.

Tabela 20 - Número de doentes, transições entre anos e idade

	2016	2017
N (%)	1649 (44,9%)	2025 (55,1%)
Transitaram de 2016 para 2017; n (%)	1332 (80,8%)	
Provenientes de 2016 em 2017; n (%)		1332 (65,8%)
Idade; n	1643	2020
Média	47,40	47,83
Mediana	47,00	47,00
Desvio padrão	14,705	14,629

No que respeita à idade média dos doentes presentes no estudo, verificou-se que em 2016 a idade média foi de 47,40 anos e que, em 2017 foi de 47,83 anos.

Na avaliação do género dos doentes com PP representado no gráfico 27, verificou-se que no ano de 2016 a percentagem de doentes do sexo feminino é de 38,5% e do sexo masculino de 61,5%. Já no ano de 2017 a percentagem de doentes do sexo feminino é de 37,9% e do sexo masculino de 62,1%.

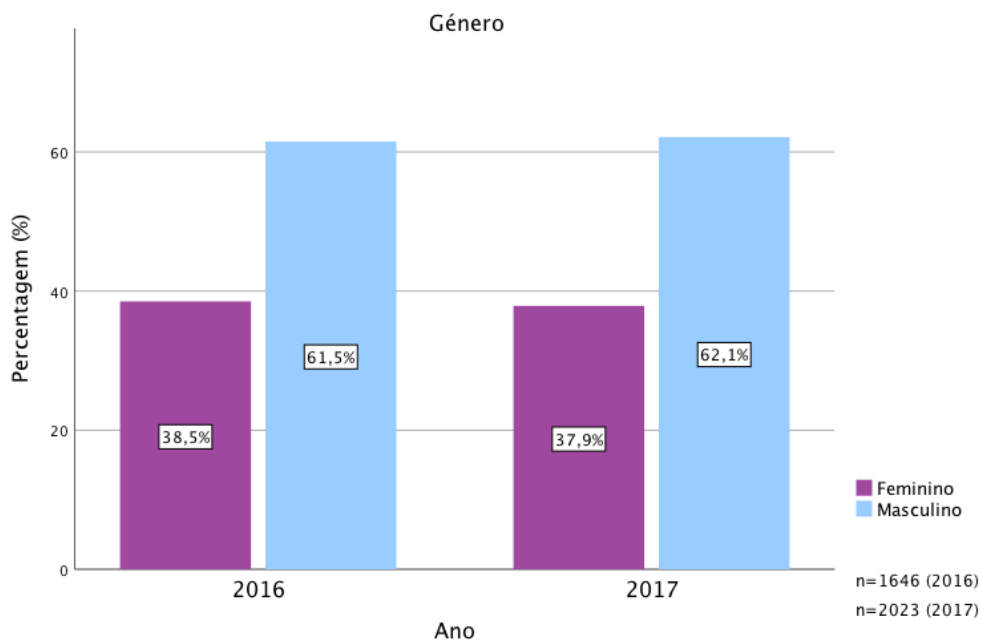


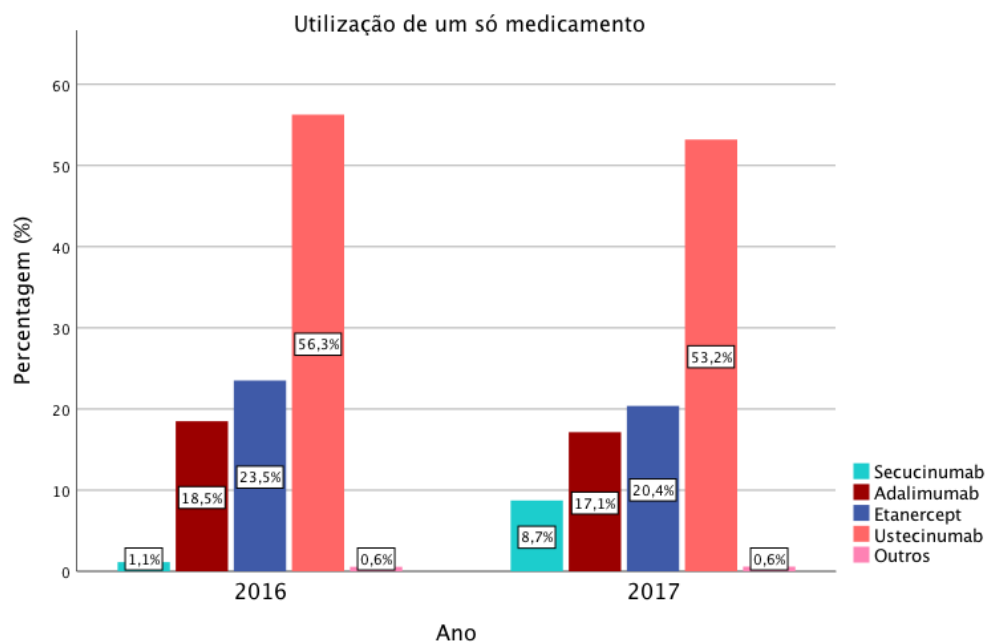
Gráfico 27 - Distribuição dos doentes por ano e por sexo

A tabela seguinte (Tabela 21), está presente o número de medicamentos diferentes a que determinado doente esteve exposto durante cada ano de tratamento. O que se verificou tanto em 2016 como em 2017 foi que, a maioria dos doentes apenas esteve exposto a um único tipo de medicamento com um valor de percentagem de 95,3% e 94,8% respetivamente, ou seja a grande parte dos doentes mantém a terapêutica inicial estabelecida, e mesmo a percentagem de doentes que estiveram expostos a dois medicamentos diferentes não variou muito. Neste sentido, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas nas proporções entre o número de exposições a diferentes medicamentos de um ano para o outro ($\chi^2=2,324$; valor- $p=0,313$).

Tabela 21 - Número de medicamentos utilizados por doente por ano

			2016	2017
Nº exposições a medicamentos diferentes	1	n (%)	1573 (45,1%) (95,4%)	1914 (54,9%) (94,5%)
	2	n (%)	72 (41,6%) (4,4%)	101 (58,4%) (5,0%)
	3	n (%)	4 (28,6%) (0,2%)	10 (71,4%) (0,5%)

Decorrente do número de medicamentos utilizados pelos doentes durante um ano de terapêutica, no gráfico seguinte (Gráfico 28) conseguimos perceber que, dos doentes que tiveram expostos a apenas um único medicamento, qual foi o medicamento que foi mais utilizado no tratamento da PP. Claramente, o medicamento com uma utilização dominante foi o ustecinumab, tanto em 2016 com uma percentagem de 56,3%, como em 2017 com uma percentagem de 53,2%.

**Gráfico 28** - Percentagem de doentes com PP que apenas foram expostos a um único tipo de medicamento durante os anos de 2016 e 2017

No gráfico 29, segue-se novamente a mesma abordagem, contudo, agora percebe-se as trocas de medicamentos que foram feitas para os doentes com PP nos anos de 2016 e 2017.

Consegue-se perceber que, a principal troca de medicamento ocorreu entre o adalimumab e etanercept (29,2% em 2016; 19,8% em 2017) e, a segunda maior troca foi entre o etanercept e o ustecinumab (25,0% em 2016; 16,8% em 2017).

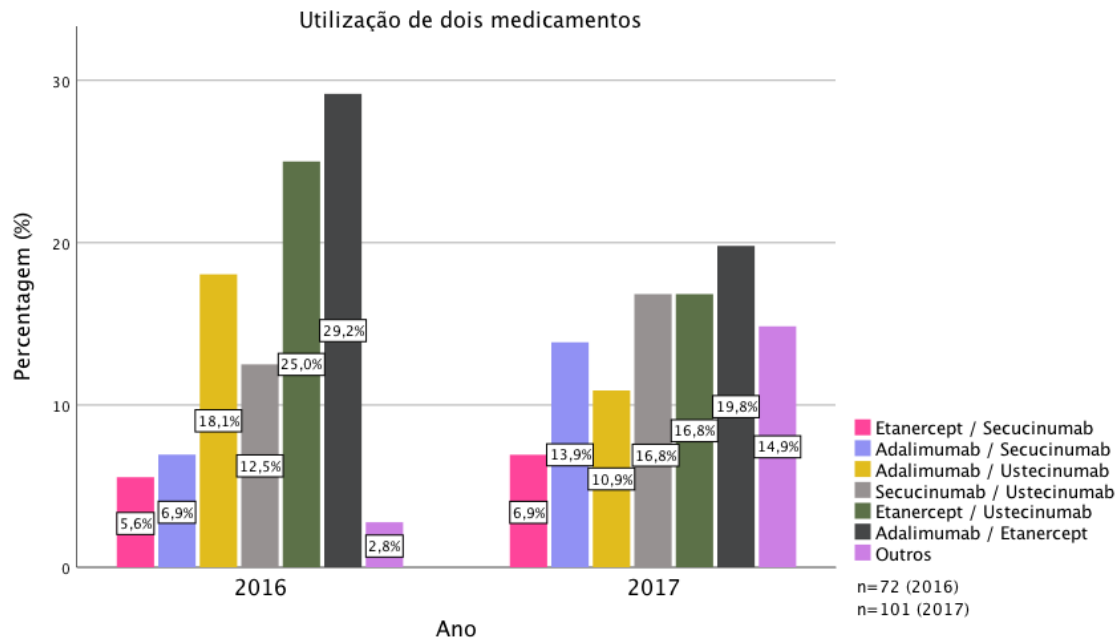


Gráfico 29 - Percentagem de doentes com PP que foram expostos a dois tipos de medicamentos diferentes durante os anos de 2016 e 2017

Na distribuição dos doentes pela respetiva ARS (Gráfico 30), constatou-se que a ARS LVT é a região com mais doentes com PP em tratamento com uma percentagem de 51,1% em 2016 e de 48,2% em 2017. Surge logo de seguida a ARS Norte, com uma percentagem de doentes de 29,2% em 2016 e de 37,0% em 2017.

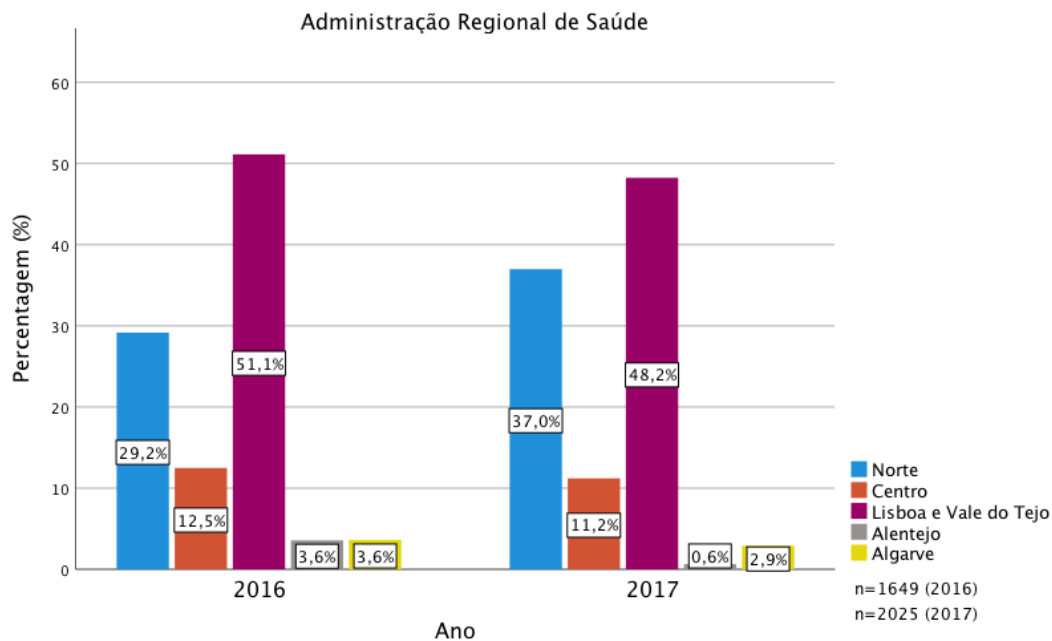


Gráfico 30 - Distribuição dos doentes com PP por ARS e por ano

Pela avaliação do gráfico 31, nota-se uma clara discrepância nas prescrições de medicamentos para a PP, entre o serviço público e o privado. No ano de 2016, apenas 27,3%

dos doentes com prescrições de medicamentos para o tratamento da PP foram realizadas pelo serviço público, sendo os restantes 72,7% pertencentes aos doentes com prescrições realizadas pelo serviço privado. O mesmo padrão se verificou para o ano de 2017, com 29,0% das prescrições provenientes do serviço público e 71,0% do privado. Assim, decorrente desta análise não se verificaram diferenças estatisticamente significativas na percentagem de prescrições entre os diferentes locais de prescrição de um ano para o outro ($\chi^2=1,311$; p -valor=0,252).

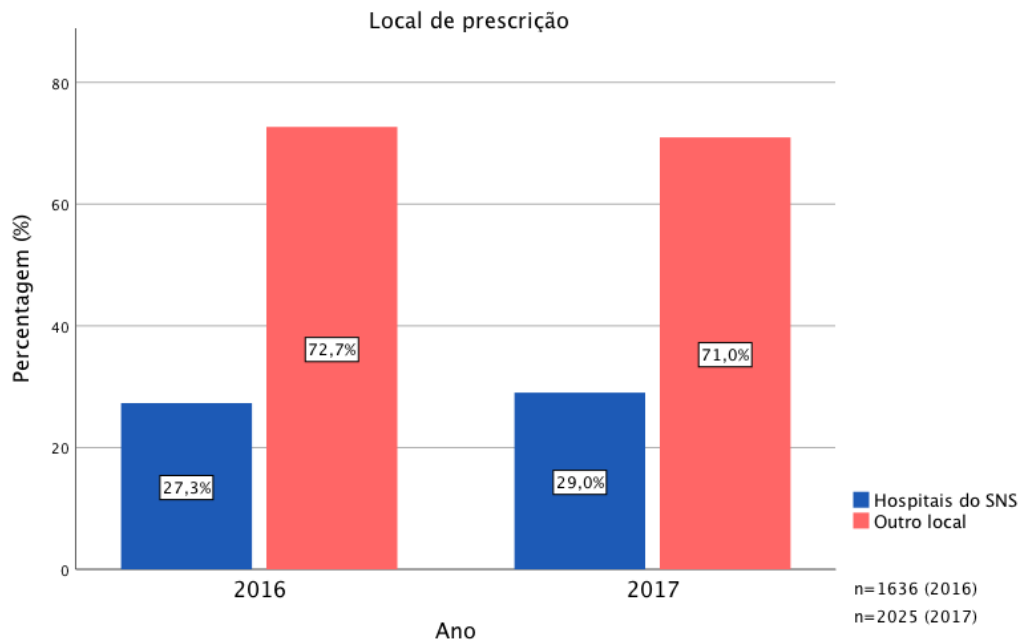


Gráfico 31 - Percentagem de doentes com PP por local de prescrição nos anos de 2016 e 2017

Já na tabela seguinte (Tabela 22), pretendia-se entender se haveria uma associação entre o local de prescrição e o género do doente e, de facto, decorrente desta análise não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre o local de prescrição ao nível do género para doentes com PP ($\chi^2=0,253$; valor- $p=0,615$). Contudo, devemos notar que tanto em 2016 como em 2017, a percentagem de doentes que é seguido tanto pelo sistema público como pelo sistema privado, é maior para doentes do sexo masculino, uma vez que, também existe um maior número de registos de doentes do sexo masculino com PP.

Tabela 22 - Percentagem de doentes com PP do sexo feminino e masculino por local de prescrição no ano de 2016

			Género	
			Feminino	Masculino
Local de prescrição	Hospitais do SNS	n (%)	167 (37,5%)	278 (62,5%)
	Outro Local	n (%)	462 (38,9%)	726 (61,1%)

Ainda na mesma abordagem, mas referente ao ano de 2017 (Tabela 23) continuou-se a verificar que não existiam diferenças estatisticamente significativas entre o local de prescrição ao nível do género destes doentes ($\chi^2=0,806$; valor- $p=0,369$).

Numa análise mais global, tanto em 2016 como em 2017, independentemente do local de prescrição existem sempre mais doentes do sexo masculino.

Tabela 23 - Percentagem de doentes com PP do sexo feminino e masculino por local de prescrição no ano de 2017

			Género	
			Feminino	Masculino
Local de prescrição	Hospitais do SNS	n (%)	213 (36,3%)	373 (63,7%)
	Outro Local	n (%)	553 (38,5%)	884 (61,5%)

No que diz respeito à idade média dos doentes em 2016 (Tabela 24) que são seguidos em consultas nos hospitais do SNS, verifica-se que têm uma idade média superior com 48,71 anos, quando comparado com os doentes que frequentam consultas no âmbito privado com uma idade média de 46,90 anos, notando-se assim uma diferença estatisticamente significativa entre o local de prescrição no que diz respeito à idade dos doentes (teste- $t=2,279$; valor- $p=0,023$).

Tabela 24 - Idade média dos doentes com PP tendo em conta o local de prescrição no ano de 2016

			Idade
			Local de prescrição
	Outro Local	n; média (dp)	1183; 46,90 (\pm 14,932)

Relativamente ao ano de 2017, verifica-se o mesmo padrão em que os doentes acompanhados pelo sistema público apresentam uma idade média superior (49,02 anos), quando comparada com a idade média dos doentes acompanhados no sistema privado (47,34 anos), voltando-se a verificar uma diferença estatisticamente significativa entre os locais de prescrição relativamente à idade dos doentes (teste- $t=2,354$; valor- $p=0,019$).

Tabela 25 - Idade média dos doentes com PP tendo em conta o local de prescrição no ano de 2017

Local de prescrição	Idade		
	Hospitais do SNS	n; média (dp)	588; 49,02 (\pm 14,434)
Outro Local	n; média (dp)	1432; 47,34 (\pm 14,685)	

Posteriormente, decorrente da análise da exposição dos doentes com AR a diferentes medicamentos, avaliou-se se existe alguma associação entre o local de prescrição e a exposição dos doentes a dois medicamentos diferentes (Tabela 26). E, de facto, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre o local de prescrição, ao nível do número de exposições a medicamentos diferentes que cada doente foi exposto ($\chi^2=0,395$; p -valor=0,530).

Basicamente, verificou-se que os padrões de exposição dos doentes a diferentes medicamentos se mantiveram independentemente do local de prescrição.

Tabela 26 - Percentagem de doentes tendo em conta o local de prescrição que tiveram a expostos a diferentes medicamentos em 2016

Local de prescrição		Nº exposições a medicamentos diferentes		
		1	2	
Local de prescrição	Hospitais do SNS	n (%)	424 (95,1%)	22 (4,9%)
	Outro Local	n (%)	1136 (95,8%)	50 (4,2%)

No ano de 2017 (Tabela 27), verifica-se o mesmo padrão em que novamente se observa que não há uma diferença estatisticamente significativa entre o local de prescrição ao nível do número de exposições a medicamentos diferentes que cada doente foi exposto ($\chi^2=2,220$; p -valor=0,136).

Tabela 27 - Percentagem de doentes tendo em conta o local de prescrição que tiveram a expostos a diferentes medicamentos em 2017

		Nº exposições a medicamentos diferentes		
			1	2
Local de prescrição	Hospitais do SNS	n (%)	550 (93,9%)	36 (6,1%)
	Outro Local	n (%)	1364 (95,5%)	65 (4,5%)

Na análise que se segue (Tabela 28), tentou-se perceber se existe alguma associação entre os locais de prescrição e os dois medicamentos que são mais utilizados para o tratamento da PP.

Assim, pela tabela 28, verificou-se que os doentes que frequentam os hospitais do SNS têm uma maior prescrição para o etanercept (59,5%) comparativamente ao ustecinumab (40,5%). Contudo, verifica-se exatamente o contrário para os doentes que frequentam consultas no sistema privado, em que apenas 19,9% dos doentes têm uma prescrição para o etanercept e os restantes 80,1% para o ustecinumab. Assim, decorrente desta análise verifica-se que existe uma diferença estatisticamente significativa entre o local de prescrição ao nível dos medicamentos que são mais prescritos para o tratamento da PP ($\chi^2=173,948$; p -valor<0,001).

Tabela 28 - Diferenças na percentagem de prescrição entre o setor público e o setor privado para os dois medicamentos mais consumidos em 2016

		Nome do medicamento		
			Etanercept	Ustecinumab
Local de prescrição	Hospitais do SNS	n (%)	181 (59,5%)	123 (40,5%)
	Outro Local	n (%)	187 (19,9%)	755 (80,1%)

No ano de 2017 (Tabela 29), verificou-se o mesmo padrão de resultados, em que aos doentes do público é mais prescrito o etanercept (60,0%) e aos doentes do privado é mais prescrito o ustecinumab (83,4%). Continuando então, a verificar-se uma diferença estatisticamente significativa entre os locais de prescrição, no que diz respeito aos dois medicamentos mais utilizados para o tratamento da PP no ano de 2017 ($\chi^2=251,984$; p -valor<0,001).

Tabela 29 - Diferenças na percentagem de prescrição entre o setor público e o setor privado para os dois medicamentos mais consumidos em 2017

		Nome do medicamento		
			Etanercept	Ustecinumab
Local de prescrição	Hospitais do SNS	n (%)	216 (60,0%)	144 (40,0%)
	Outro Local	n (%)	174 (16,6%)	874 (83,4%)

6.3. Caraterização e análise do perfil dos doentes com artrite reumatoide

Segue-se a análise dos doentes com AR, onde conseguimos ver pela tabela 30 que, no ano de 2016 há registo de 1712 doentes e, no ano de 2017 de 1765 doentes. Dos doentes presentes em 2016, transitaram para o ano de 2017 1213 correspondendo a 70,9% da totalidade de doentes existentes em 2016.

Tabela 30 - Número de doentes, transições entre anos e idade

	2016	2017
N (%)	1712 (49,2%)	1765 (50,8%)
Transitaram de 2016 para 2017; n (%)	1213 (70,9%)	
Provenientes de 2016 em 2017; n (%)		1213 (68,7%)
Idade; n	1710	1761
Média	56,99	56,89
Mediana	58,00	58,00
Desvio padrão	13,110	12,919

No que diz respeito à média de idades dos doentes, sabe-se que em 2016 a idade média foi de cerca de 56,99 anos e em 2017 de 56,89 anos.

Na avaliação do género dos doentes com AR representado no gráfico 32, verifica-se que em 2016 a percentagem de doentes do sexo feminino é de 80,5% e do sexo masculino de 19,5%. Já em 2017, é de 80,6% e de 19,4%, respetivamente.

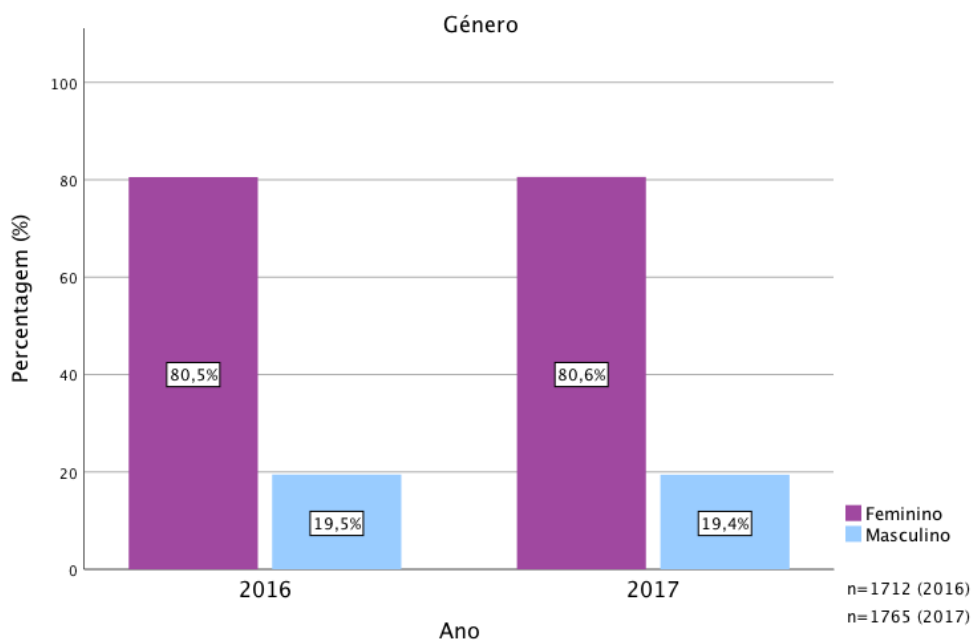


Gráfico 32 - Distribuição dos doentes por ano e por sexo

Na tabela que se segue (Tabela 31), está presente o número de medicamentos diferentes a que determinado doente esteve exposto durante cada ano de tratamento. O que se verificou tanto em 2016 como em 2017 foi que, a maioria dos doentes apenas esteve exposto a um único tipo de medicamento com uma percentagem de 94,9% e 93,2% respetivamente, ou seja, a grande parte dos doentes manteve a terapêutica inicialmente estabelecida e, mesmo a percentagem de doentes que estiveram expostos a dois medicamentos diferentes, não variou muito.

Neste sentido, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas nas proporções entre o número de exposições a diferentes medicamentos de um ano para o outro ($\chi^2=5,017$; valor- $p=0,081$).

Tabela 31 - Número de medicamentos utilizados por doente por ano

			2016	2017
Nº exposições a medicamentos diferentes	1	n (%)	1625 (49,7%) (94,9%)	1645 (50,3%) (93,2%)
	2	n (%)	79 (41,4%) (4,6%)	112 (58,6%) (6,3%)
	3	n (%)	8 (50,0%) (0,5%)	8 (50,0%) (0,5%)

Partindo para a análise dos medicamentos utilizados pelos doentes (Gráfico 33) conseguimos perceber que, dos doentes que tiveram expostos a apenas um único medicamento, qual foi o medicamento mais utilizado.

Claramente, o medicamento com uma utilização dominante foi o etanercept, tanto em 2016 com uma percentagem de 52,6%, como em 2017, com uma percentagem de 46,4%, havendo uma grande discrepância entre o primeiro medicamento mais utilizado e o segundo.

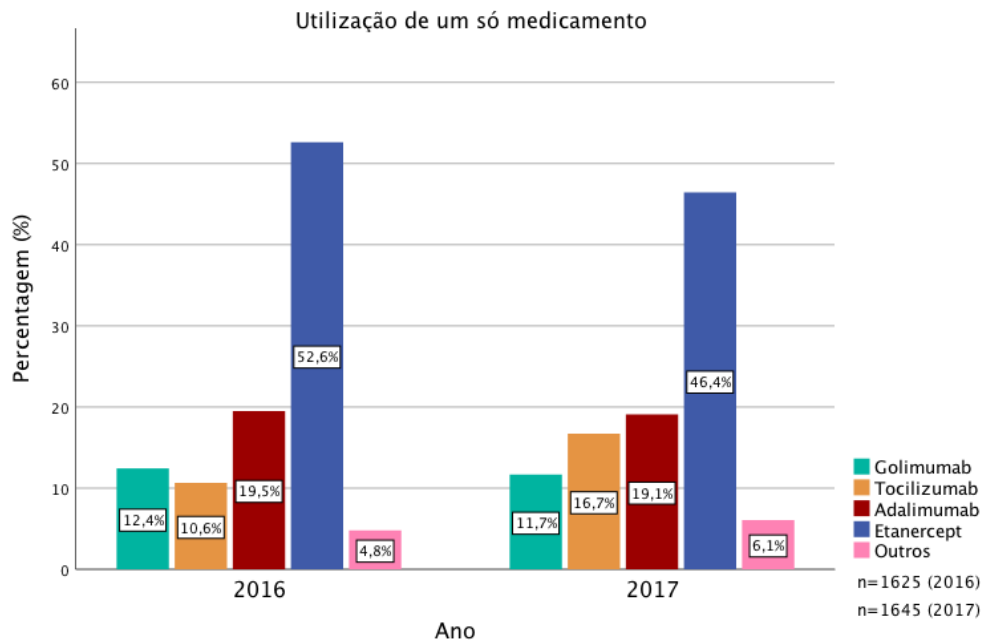


Gráfico 33 - Percentagem de doentes com AR que apenas foram expostos a um único tipo de medicamento durante os anos de 2016 e 2017

No gráfico 34, segue-se novamente a mesma abordagem, contudo, agora percebe-se as trocas de medicamentos que foram feitas para os doentes com AR nos anos de 2016 e 2017.

Consegue-se perceber que, a principal troca de medicamentos em 2016 ocorreu entre o etanercept e o tocilizumab ou vice-versa (38,0%), sendo que, em 2017 a principal troca foi entre o adalimumab e o etanercept ou vice-versa (20,5%).

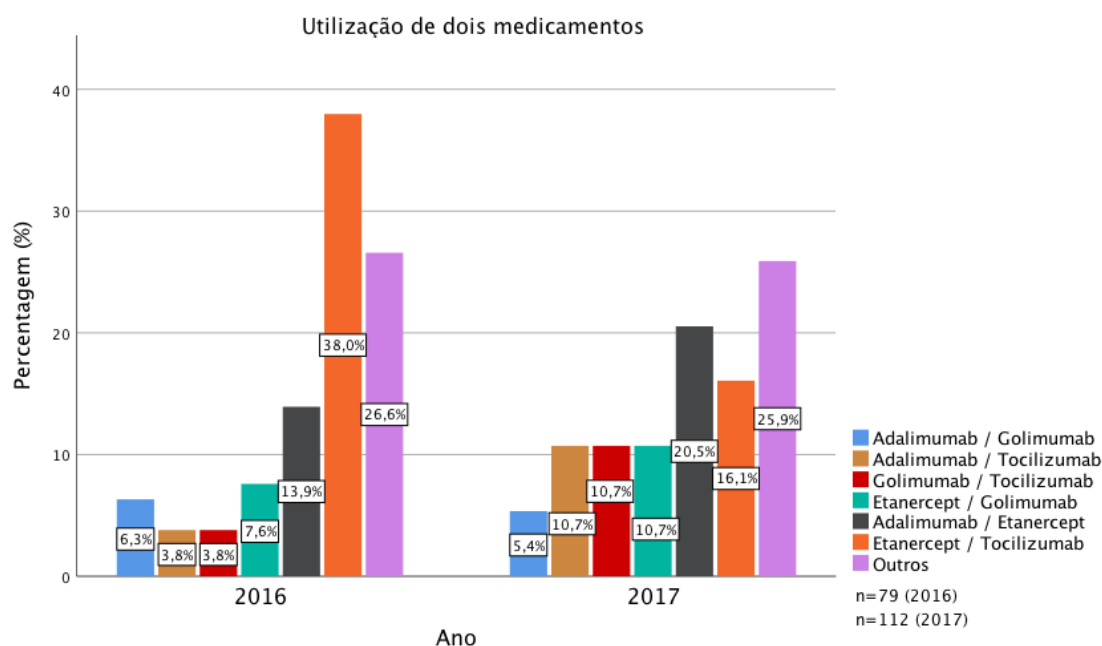


Gráfico 34 - Percentagem de doentes com AR que foram expostos a dois tipos de medicamentos diferentes durante os anos de 2016 e 2017

Na distribuição dos doentes pela respetiva ARS (Gráfico 35), é claro que a ARS LVT é a região com mais doentes com AR em tratamento, com uma percentagem de 44,6% em 2016, e de 40,6% em 2017. Surge logo após a ARS Norte, com uma percentagem de doentes de 23,7% em 2016 e de 34,4% em 2017, seguindo-se posteriormente a ARS Centro, a ARS Alentejo e a ARS Algarve.

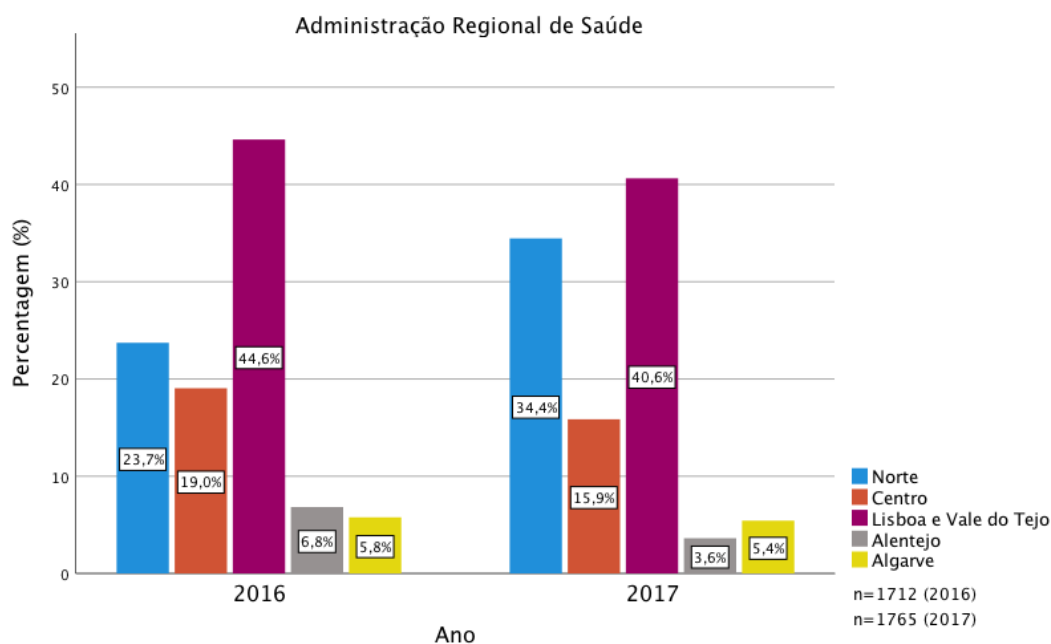


Gráfico 35 - Distribuição dos doentes por ARS por ano

Na avaliação das prescrições destes medicamentos (Gráfico 36), constatou-se que, há uma clara discrepância entre os doentes com prescrições de medicamentos para a AR entre o serviço público e o serviço privado. No ano de 2016, apenas 32,2% dos doentes com prescrições de medicamentos para o tratamento da AR foram realizadas pelo serviço privado, sendo os restantes 67,8% pertencentes aos doentes com prescrições realizadas pelo serviço público. No ano de 2017, o mesmo padrão se verifica, com 67,3% dos doentes com prescrições provenientes do sistema público e 32,7% do sistema privado.

Assim, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas na percentagem de prescrições entre os diferentes locais de prescrição de um ano para o outro, uma vez que o padrão se manteve ($\chi^2=0,135$; valor- $p=0,713$).

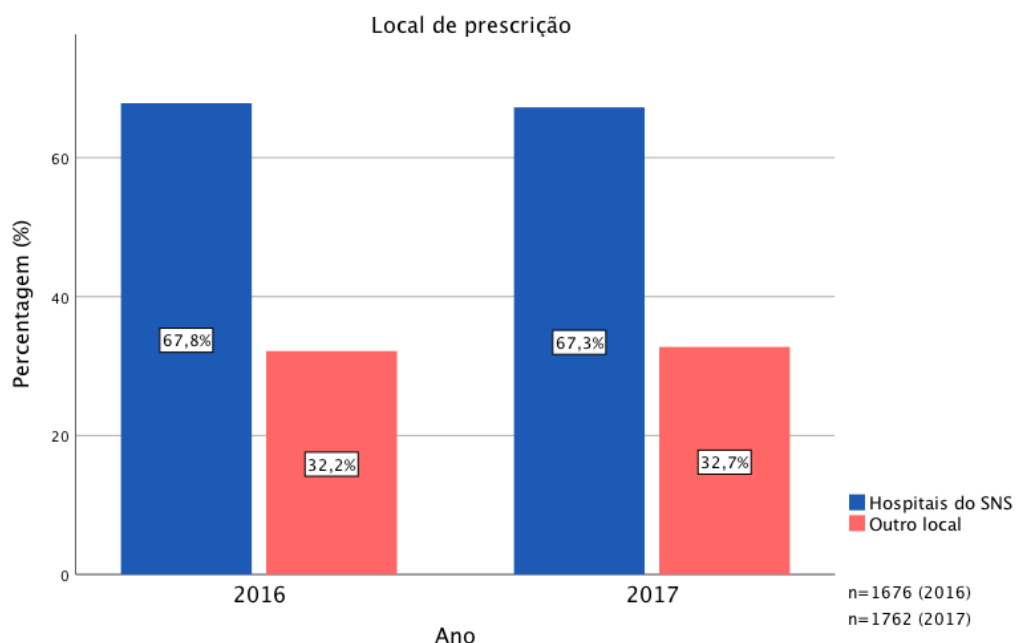


Gráfico 36 - Percentagem de doentes com AR por local de prescrição nos anos de 2016 e 2017

Já na tabela seguinte (Tabela 32), pretendia-se entender se existia uma associação entre o local de prescrição e o género do doente. Verificou-se, então, que não existia qualquer tipo de associação, uma vez que, não se observa uma diferença estatisticamente significativa entre o local de prescrição ao nível do género destes doentes.

Contudo, devemos notar que tanto em 2016 como em 2017, a percentagem de doentes que é seguido tanto pelo sistema público como pelo sistema privado, é maior para doentes do sexo feminino, uma vez que, também existe um maior número de registos de doentes do sexo feminino com AR.

Tabela 32 - Percentagem de doentes com AR do sexo feminino e masculino por local de prescrição no ano de 2016

			Género	
			Feminino	Masculino
Local de prescrição	Hospitais do SNS	n (%)	929 (81,7%)	208 (18,3%)
	Outro Local	n (%)	423 (78,5%)	116 (21,5%)

Ainda na mesma abordagem, mas referente ao ano de 2017 (Tabela 33), continuou-se a verificar que não existia uma associação entre o local de prescrição ao nível do género do doente ($\chi^2=1,874$; valor- $p=0,171$).

Tabela 33 - Percentagem de doentes com AR do sexo feminino e masculino por local de prescrição no ano de 2017

			Género	
			Feminino	Masculino
Local de prescrição	Hospitais do SNS	n (%)	965 (81,4%)	220 (18,6%)
	Outro Local	n (%)	454 (78,7%)	123 (21,3%)

No que diz respeito à idade média dos doentes em 2016 (Tabela 34), observou-se que os doentes que frequentaram consultas nos hospitais do SNS, têm uma idade média superior com cerca de 57,10 anos, quando comparada com a idade média dos doentes que são acompanhados em consultas do sistema privado (56,86 anos). Contudo, não há uma diferença estatisticamente significativa entre o local de prescrição no que diz respeito à idade média dos doentes (teste- $t=0,353$; valor- $p=0,724$).

Tabela 34 - Idade média dos doentes com AR tendo em conta o local de prescrição no ano de 2016

			Idade
Local de prescrição	Hospitais do SNS	n; média (dp)	1136; 57,10 (\pm 12,969)
	Outro Local	n; média (dp)	538; 56,86 (\pm 13,391)

Relativamente ao ano de 2017, apesar da diferença de média de idades ser baixa, verificou-se que os doentes seguidos pelo sistema privado têm uma idade ligeiramente superior (57,07 anos), quando comparada com a idade média dos doentes seguidos no sistema público (56,81 anos). Uma vez mais, esta diferença não se mostra estatisticamente significativa, ou seja, não existe uma associação entre o local de prescrição e a idade média dos doentes (teste- $t=-0,380$; valor- $p=0,704$).

Tabela 35 - Idade média dos doentes com AR tendo em conta o local de prescrição no ano de 2017

Local de prescrição	Idade		
		n; média (dp)	
Hospitais do SNS		1182; 56,81 (12,704)	
Outro Local		576; 57,07 (13,303)	

Posteriormente, decorrente da análise da exposição dos doentes com AR a diferentes medicamentos, avaliou-se se existe alguma associação entre o local de prescrição e a exposição dos doentes a dois medicamentos diferentes (Tabela 36). E, de facto, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre o local de prescrição, ao nível do número de exposições a medicamentos diferentes que cada doente foi exposto ($\chi^2=1,089$; valor- $p=0,297$).

Basicamente, verificou-se que os padrões de exposição dos doentes a diferentes medicamentos se mantiveram independentemente do local de prescrição.

Tabela 36 - Percentagem de doentes tendo em conta o local de prescrição que tiveram a expostos a diferentes medicamentos em 2016

Local de prescrição		n (%)	Nº exposições a medicamentos diferentes	
			1	2
			Hospitais do SNS	1083 (95,8%)
Outro Local	509 (94,6%)	29 (5,4%)		

No ano de 2017 (Tabela 37), verifica-se o mesmo padrão em que a maioria dos doentes estiveram sujeitos a apenas um tipo de medicamento, sendo o número de doentes que trocaram para um medicamento diferente praticamente residual. Assim, mais uma vez se

observa que não existe uma diferença estatisticamente significativa entre o local de prescrição relativamente ao número de exposições a diferentes medicamentos ($\chi^2=1,917$; valor- $p=0,166$).

Tabela 37 - Percentagem de doentes tendo em conta o local de prescrição que tiveram a expostos a diferentes medicamentos em 2017

			Nº exposições a medicamentos diferentes	
			1	2
Local de prescrição	Hospitais do SNS	n (%)	1098 (93,1%)	82 (6,9%)
	Outro Local	n (%)	544 (94,8%)	30 (5,2%)

Na análise que se segue (Tabela 38), tentou-se perceber se haveria alguma associação entre o local de prescrição e os dois medicamentos que foram mais utilizados no tratamento da AR. E, de facto, verificou-se uma diferença estatisticamente significativa entre o local de prescrição ao nível dos medicamentos mais prescritos ($\chi^2=4,795$; valor- $p=0,029$).

Notou-se que, os doentes que frequentaram os hospitais do SNS, têm uma maior prescrição para o etanercept (75,0%) comparativamente ao adalimumab (25,0%). O mesmo esquema se verificou para os doentes com prescrições pelo sistema privado, em que também houve uma maior prescrição para o etanercept (69,0%) comparativamente ao adalimumab (31,0%).

Tabela 38 - Diferenças na percentagem de prescrição entre o setor público e o setor privado para os dois medicamentos mais consumidos em 2016

			Nome do medicamento	
			Adalimumab	Etanercept
Local de prescrição	Hospitais do SNS	n (%)	187 (25,0%)	562 (75,0%)
	Outro Local	n (%)	126 (31,0%)	281 (69,0%)

Relativamente ao ano de 2017 (Tabela 39), foi também mais prescrito etanercept aos doentes, tanto no público como no privado, 72,6% e 67,8% respetivamente. Contudo, nesta análise não se verifica uma diferença estatisticamente significativa entre o local de prescrição ao nível dos dois medicamentos que foram mais utilizados, ao contrário de 2016 ($\chi^2=2,851$; valor- $p=0,091$).

Tabela 39 - Diferenças na percentagem de prescrição entre o setor público e o setor privado para os dois medicamentos mais consumidos em 2017

				Nome do medicamento	
				Adalimumab	Etanercept
Local de prescrição	Hospitais do SNS	n (%)	188 (27,4%)	499 (72,6%)	
	Outro Local	n (%)	126 (32,2%)	265 (67,8%)	

6.4. Caracterização e análise do perfil dos doentes com espondilite anquilosante

Numa análise mais específica dos doentes com EA, conseguimos ver pela tabela 40 que no ano de 2016, há registo de 1144 doentes e no ano de 2017 de 1344 doentes. Dos doentes presentes em 2016, transitaram para o ano de 2017 880 correspondendo a 76,9% da totalidade de doentes existentes em 2016.

Tabela 40 - Número de doentes, transições entre anos e idade

	2016	2017
N (%)	1144 (46,0%)	1344 (54,0%)
Transitaram de 2016 para 2017; n (%)	880 (76,9%)	
Provenientes de 2016 em 2017; n (%)		880 (65,5%)
Idade; n	1141	1340
Média	46,31	46,10
Mediana	46,00	45,00
Desvio padrão	12,288	12,529

No que diz respeito à média de idades dos doentes, sabe-se que, em 2016 a média de idades foi de 46,31 anos e que, em 2017 foi de 46,10 anos.

Na avaliação do género dos doentes com EA representado no gráfico 37, verificou-se que no ano de 2016, a percentagem de doentes do sexo feminino é de 47,6% e do sexo masculino de 52,4%, já no ano de 2017 a percentagem é de 46,6% e de 53,4% respetivamente.

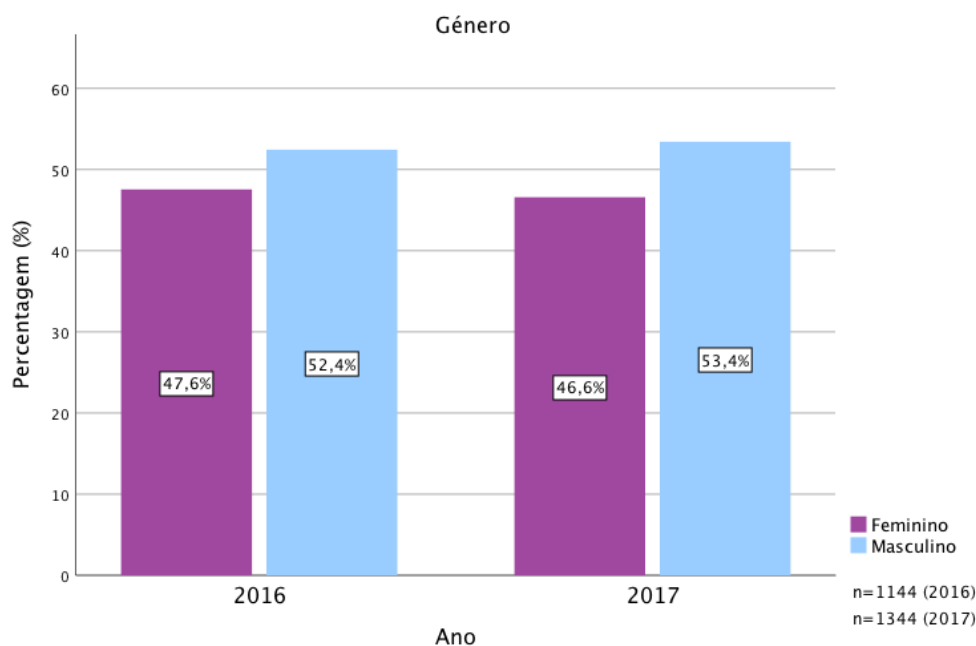


Gráfico 37 - Distribuição dos doentes por ano e por sexo

Na tabela que se segue (Tabela 41), está presente o número de exposições a medicamentos diferentes que determinado doente esteve exposto durante cada ano de tratamento. O que se verificou tanto em 2016 como em 2017 foi que, a maioria dos doentes apenas esteve exposto a um único tipo de medicamento com uma percentagem de 94,5% e 93,8% respetivamente, ou seja, a grande parte dos doentes manteve a terapêutica inicialmente estabelecida e, mesmo a percentagem de doentes que estiveram expostos a dois medicamentos diferentes não variou muito. Neste sentido, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas nas proporções entre o número de exposições a diferentes medicamentos de um ano para o outro ($\chi^2=0,583$; valor- $p=0,747$).

Tabela 41 - Número de medicamentos utilizados por doente por ano

			2016	2017
Nº exposições a medicamentos diferentes	1	n (%)	1081 (46,2%) (94,5%)	1261 (53,8%) (93,8%)
	2	n (%)	56 (42,7%) (4,9%)	75 (57,3%) (5,6%)
	3	n (%)	7 (46,7%) (0,6%)	8 (53,3%) (0,6%)

Decorrente do número de medicamentos utilizados pelos doentes durante um ano de terapêutica, pelo gráfico seguinte (Gráfico 33) conseguimos perceber que, dos doentes que

estiveram expostos a apenas um único medicamento, qual foi o medicamento que foi mais utilizado.

No ano de 2016, o medicamento mais utilizado foi o etanercept (37,7%), seguindo-se o adalimumab (33,6%), o golimumab (23,6%) e o infliximab (3,7%). No ano de 2017 foi o adalimumab (34,5%), seguindo-se o etanercept (31,5%) e posteriormente surge a mesma ordem que em 2016.

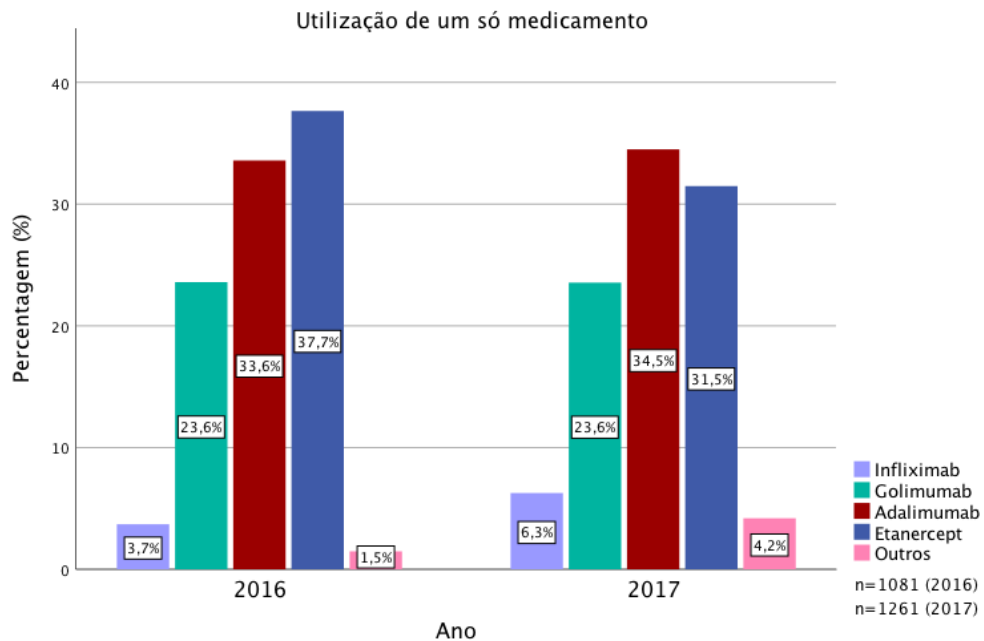


Gráfico 38 - Percentagem de doentes com AR que apenas foram expostos a um único tipo de medicamento durante os anos de 2016 e 2017

No gráfico 39, segue-se novamente a mesma abordagem, contudo, agora percebe-se as trocas de medicamentos que foram feitas para os doentes com EA, nos anos de 2016 e 2017. Estas trocas apenas incluem aqueles doentes que estiveram expostos a dois medicamentos distintos.

Consegue-se perceber que, a principal permuta entre medicamentos em 2016 ocorreu entre o adalimumab e o etanercept com 33,9%, sendo que, em 2017 a principal permuta ocorreu entre o etanercept e o golimumab com 22,7%.

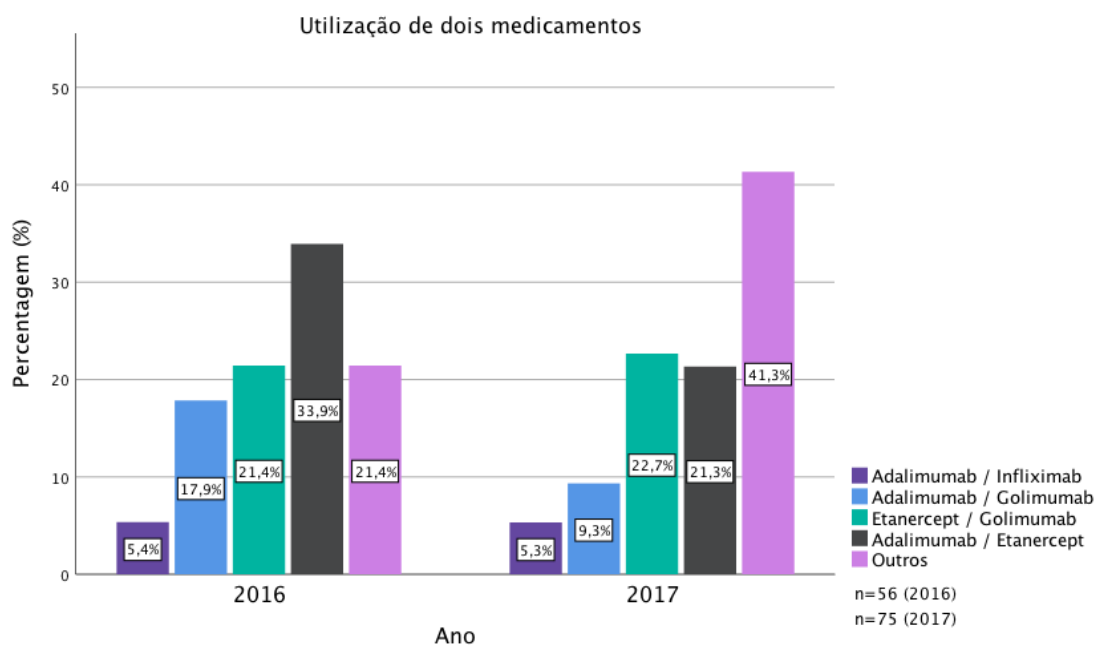


Gráfico 39 - Percentagem de doentes com EA que foram expostos a dois tipos de medicamentos diferentes durante os anos de 2016 e 2017

Na distribuição dos doentes pela respetiva ARS (Gráfico 40), constatou-se que, em 2016 a ARS LVT é a região com mais doentes com EA em tratamento, com uma percentagem de 39,3%, sendo que, em 2017 a ARS Norte é a que apresenta uma maior percentagem de doentes com cerca de 41,6%.

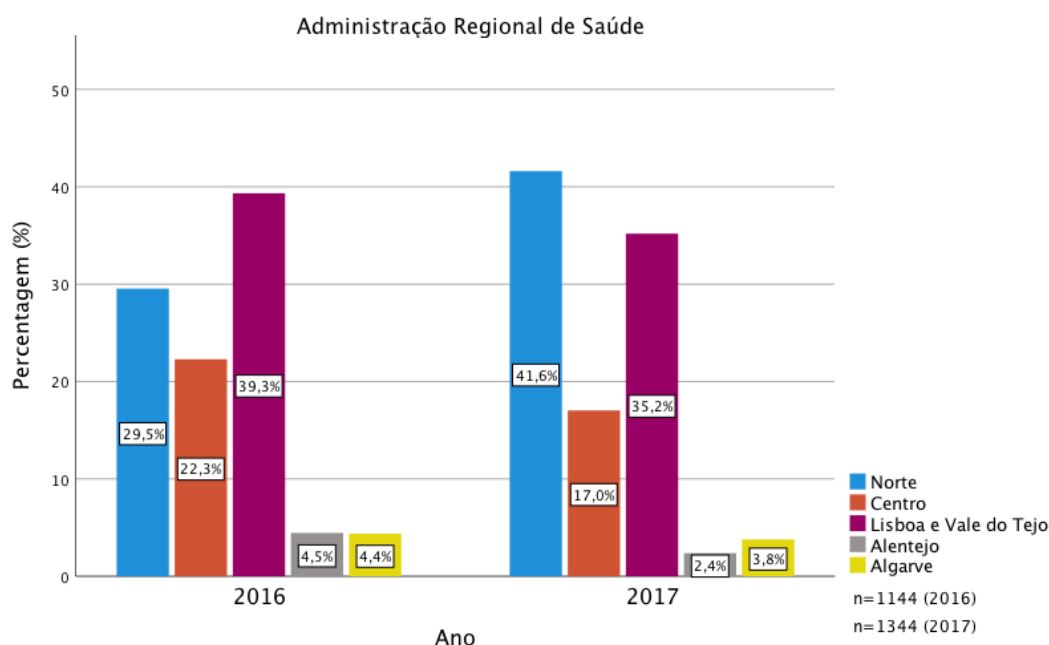


Gráfico 40 - Distribuição dos doentes por ARS por ano

Passando à avaliação dos locais de prescrição destes medicamentos (Gráfico 41), notou-se uma clara discrepância entre as prescrições realizadas pelo sistema público e pelo sistema

privado. No ano de 2016, apenas 26,6% dos doentes receberam prescrição através de consultas privadas, sendo que os restantes doentes (73,4%) receberam prescrição nos serviços públicos. No ano de 2017, o mesmo padrão se verificou, com 73,1% dos doentes com prescrições provenientes do sistema público e 26,9% do sistema privado. No entanto, tendo em conta esta análise não se verificaram diferenças estatisticamente significativas na percentagem de prescrições entre os diferentes locais de prescrição de um ano para o outro, uma vez que, o padrão de prescrição se manteve ($\chi^2=0,033$; valor- $p=0,855$).

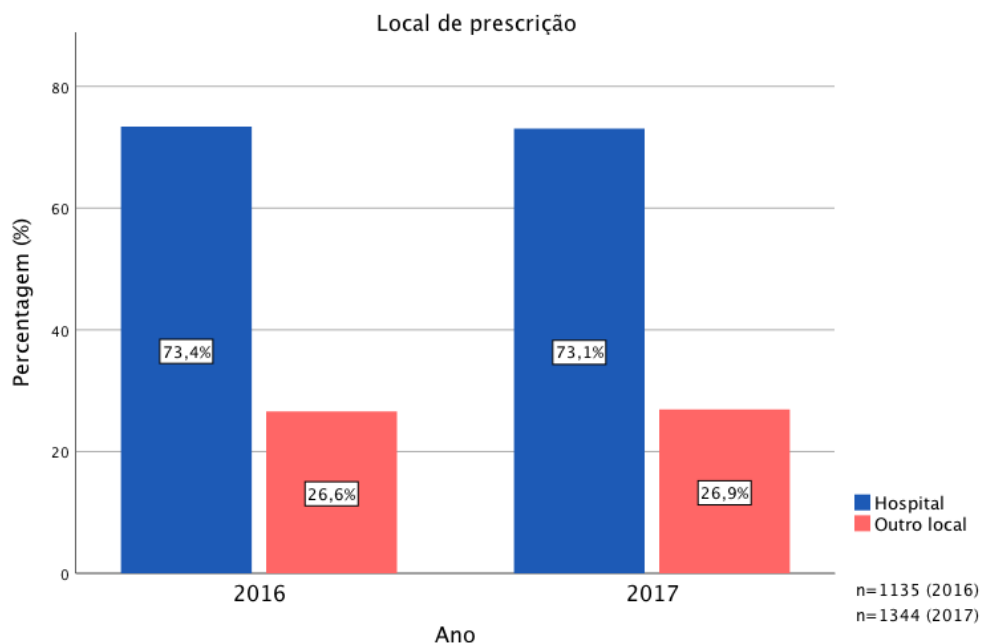


Gráfico 41 - Percentagem de doentes com EA por local de prescrição nos anos de 2016 e 2017

Já na tabela seguinte (Tabela 42), pretendia-se avaliar se existia alguma associação entre o local de prescrição e o género do doente, contudo, esta associação não se verificou ($\chi^2=0,157$; valor- $p=0,692$, ao contrário do que já se notou em algumas das análises das doenças anteriores.

Tabela 42 - Percentagem de doentes com EA do sexo feminino e masculino por local de prescrição no ano de 2016

		Género		
		Feminino	Masculino	
Local de prescrição	Hospitais do SNS	n (%)	400 (48,0%)	433 (52,0%)
	Outro Local	n (%)	141 (46,7%)	161 (53,3%)

No ano de 2017, seguiu-se o mesmo padrão, onde não se verificou também qualquer tipo de associação ($\chi^2=0,198$; valor- $p=0,656$). Contudo, devemos notar que tanto em 2016 como em 2017, a percentagem de doentes que é seguido tanto pelo sistema público como pelo sistema privado, é maior para doentes do sexo masculino, uma vez que, também existe um maior número de registos de doentes do sexo masculino com EA.

Tabela 43 - Percentagem de doentes com EA do sexo feminino e masculino por local de prescrição no ano de 2017

		Género		
		Feminino	Masculino	
Local de prescrição	Hospitais do SNS	n (%)	453 (46,8%)	515 (53,2%)
	Outro Local	n (%)	161 (45,1%)	196 (54,9%)

No que diz respeito à idade média dos doentes que em 2016 frequentaram consultas nos hospitais do SNS (Tabela 44), verificou-se que têm uma idade média superior com cerca de 46,44 anos quando comparado com os doentes que frequentam consultas no âmbito privado com uma idade média de 45,92 anos. Contudo, não se observou uma diferença estatisticamente significativa, ou seja, não se verifica uma associação entre o local de prescrição e a idade média dos doentes (teste- $t=0,620$; valor- $p=0,536$).

Tabela 44 - Idade média dos doentes com EA tendo em conta o local de prescrição no ano de 2016

Local de prescrição		Idade	
		n; média (dp)	
Hospitais do SNS		n; média (dp)	832; 46,44 (\pm 12,470)
Outro Local		n; média (dp)	301; 45,92 (\pm 11,816)

Relativamente ao ano de 2017 (Tabela 45), também se verifica o mesmo padrão, em que os doentes que são acompanhados no sistema público têm uma idade média ligeiramente superior (46,19 anos) comparativamente aos doentes que são acompanhados pelo sistema privado (45,84 anos). Novamente se percebe que não existe uma diferença estatisticamente significativa, entre o local de prescrição ao nível da idade média dos doentes. (teste- $t=0,440$; valor- $p=0,660$).

Tabela 45 - Idade média dos doentes com EA tendo em conta o local de prescrição no ano de 2017

Local de prescrição	Idade		
		n; média (dp)	
Hospitais do SNS		980; 46,12 (\pm 12,609)	
Outro Local		360; 45,85 (\pm 12,322)	

Posteriormente, decorrente da análise da exposição dos doentes com EA a diferentes medicamentos, avaliou-se se existe alguma associação entre o local de prescrição e a exposição dos doentes a dois medicamentos diferentes. E, de facto, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre o local de prescrição, ao nível do número de exposições a medicamentos diferentes que cada doente foi exposto ($\chi^2=0,259$; valor- $p=0,611$).

Basicamente, verificou-se que os padrões de exposição dos doentes a diferentes medicamentos se mantiveram independentemente do local de prescrição.

Tabela 46 - Percentagem de doentes tendo em conta o local de prescrição que tiveram a expostos a diferentes medicamentos em 2016

Local de prescrição		n (%)	Nº exposições a medicamentos diferentes	
			1	2
			Hospitais do SNS	786 (94,9%)
Outro Local	287 (95,7%)	13 (4,3%)		

No ano de 2017, verifica-se o mesmo padrão em que novamente se observa que não há uma diferença estatisticamente significativa entre o local de prescrição ao nível do número de exposições a medicamentos diferentes que cada doente foi exposto ($\chi^2=1,909$; valor- $p=0,167$).

Tabela 47 - Percentagem de doentes tendo em conta o local de prescrição que tiveram a expostos a diferentes medicamentos em 2017

Local de prescrição		n (%)	Nº exposições a medicamentos diferentes	
			1	2
			Hospitais do SNS	917 (93,9%)
Outro Local	344 (95,8%)	15 (4,2%)		

Por último, ainda na avaliação do perfil dos doentes com EA, tentou-se perceber se haveria alguma associação entre o local de prescrição e os dois medicamentos que foram mais utilizados no tratamento da EA (Tabela 48). E, de facto, decorrente desta análise não se verificou uma diferença estatisticamente significativa entre o local de prescrição ao nível dos dois medicamentos mais prescritos ($\chi^2=1,301$; p -valor=0,254).

Contudo, notou-se que os doentes que frequentaram os hospitais do SNS, tiveram uma prescrição ligeiramente superior para o etanercept (54,2%). O mesmo não se verificou para os doentes com prescrições no âmbito privado, onde o adalimumab é ligeiramente mais prescrito (50,5%) comparativamente ao etanercept (49,5%).

Tabela 48 - Diferenças na percentagem de prescrição entre o setor público e o setor privado para os dois medicamentos mais consumidos em 2016

			Nome do medicamento	
			Adalimumab	Etanercept
Local de prescrição	Hospitais do SNS	n (%)	258 (45,8%)	305 (54,2%)
	Outro Local	n (%)	102 (50,5%)	100 (49,5%)

Relativamente ao ano de 2017 (Tabela 49), o padrão modificou-se ligeiramente, onde o adalimumab foi mais prescrito tanto pelo sistema público (51,6%) como pelo sistema privado (54,3%) comparativamente ao etanercept, contudo, continuou-se a não observar uma diferença estatisticamente significativa entre o local de prescrição e os dois medicamentos mais prescritos ($\chi^2=0,796$; p -valor=0,372).

Tabela 49 - Diferenças na percentagem de prescrição entre o setor público e o setor privado para os dois medicamentos mais consumidos em 2017

			Nome do medicamento	
			Adalimumab	Etanercept
Local de prescrição	Hospitais do SNS	n (%)	309 (51,3%)	293 (48,7%)
	Outro Local	n (%)	126 (54,8%)	104 (45,2%)

6.5. Caracterização e análise do perfil dos doentes com artrite psoriática

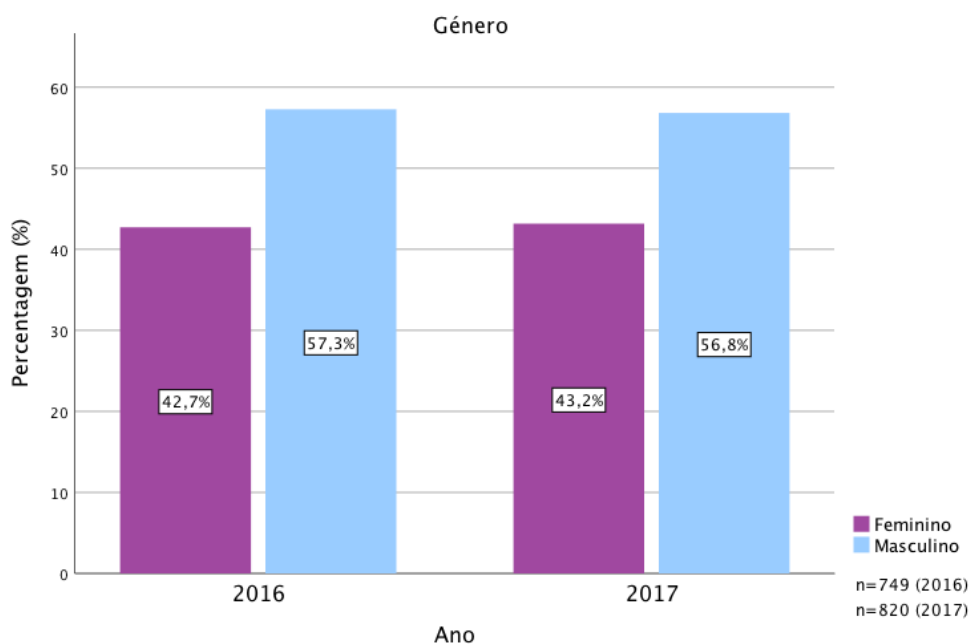
Partindo agora para uma análise mais específica dos doentes com AP, conseguimos ver pela tabela 50 que, no ano de 2016 há registo de 749 doentes e no ano de 2017 de 820 doentes. Dos doentes presentes em 2016, transitaram para o ano de 2017 577 correspondendo a 77,0% da totalidade de doentes existentes em 2016.

Tabela 50 - Número de doentes, transições entre anos e idade

	2016	2017
N (%)	749 (47,7%)	820 (52,3%)
Transitaram de 2016 para 2017; n (%)	577 (77,0%)	
Provenientes de 2016 em 2017; n (%)		577 (70,4%)
Idade; n	749	819
Média	52,12	52,20
Mediana	53,00	53,00
Desvio padrão	12,596	12,297

No que diz respeito à média de idades dos doentes, sabe-se que em 2016 a média de idades foi de 52,12 anos e que em 2017 foi de 52,20 anos.

Na avaliação do género dos doentes com AP representado no gráfico 42, verifica-se que a percentagem de doentes com sexo feminino é de 42,7% e do sexo masculino de 57,3%, e no ano de 2017 a percentagem é de 43,2% e de 56,8% respetivamente.

**Gráfico 42** - Distribuição dos doentes por ano e por sexo

Na tabela que se segue (Tabela 51), está presente o número de medicamentos diferentes a que determinado doente esteve exposto durante cada ano de tratamento. O que se verificou tanto em 2016 como em 2017 foi que, a maioria dos doentes apenas esteve exposto a um único tipo de medicamento com uma percentagem de 94,9% e 93,4% respetivamente, ou seja, a grande parte dos doentes manteve a terapêutica inicialmente estabelecida e, mesmo a

percentagem de doentes que estiveram expostos a dois medicamentos diferentes não variou muito. Neste sentido, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas nas proporções entre o número de exposições a diferentes medicamentos de um ano para o outro ($\chi^2=2,312$; valor- $p=0,315$).

Tabela 51 - Número de medicamentos utilizados por doente por ano

			2016	2017
Nº exposições a medicamentos diferentes	1	n (%)	711 (48,1%) (94,9%)	766 (51,9%) (93,4%)
	2	n (%)	38 (41,8%) (5,1%)	53 (58,2%) (6,5%)
	3	n (%)	0 (0,0%) (0,0%)	1 (100,0%) (0,1%)

Decorrente do número de medicamentos utilizados pelos doentes durante um ano de terapêutica, no gráfico seguinte (Gráfico 43), conseguimos perceber que, dos doentes que tiveram expostos a apenas um único medicamento, qual foi o medicamento que foi mais utilizado. Contactou-se então que, tanto no ano de 2016 como em 2017, o medicamento mais utilizado pelos doentes foi o etanercept (44,9% e 38,3% respetivamente).

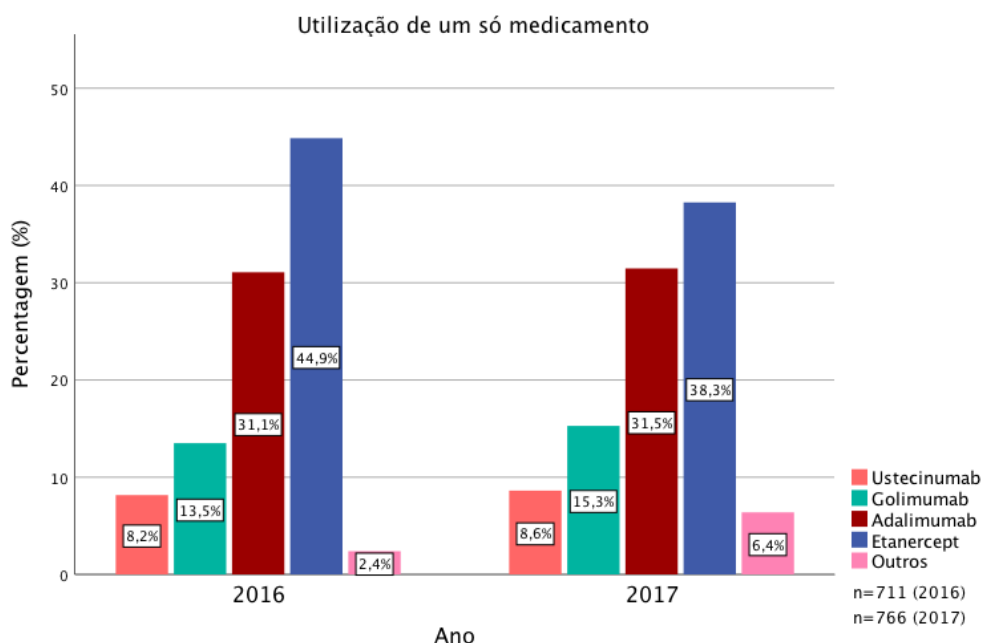


Gráfico 43 - Percentagem de doentes com AP que apenas foram expostos a um único tipo de medicamento durante os anos de 2016 e 2017

No gráfico 44, segue-se novamente a mesma abordagem, contudo, agora percebe-se as trocas de medicamentos que foram feitas para os doentes com AP nos anos de 2016 e 2017.

Verificou-se então que, a principal troca entre medicamentos tanto em 2016 como em 2017, ocorreu entre o adalimumab e o etanercept.

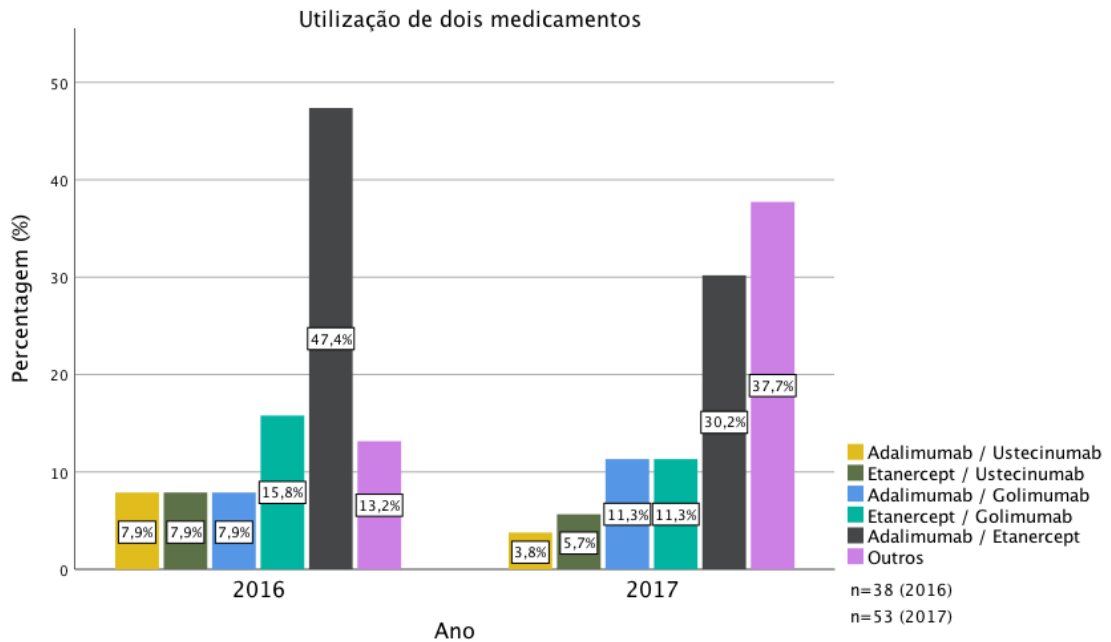


Gráfico 44 - Percentagem de doentes com AP que foram expostos a dois tipos de medicamentos diferentes durante os anos de 2016 e 2017

Na análise da distribuição dos doentes pela respetiva ARS (Gráfico 45), notou-se que em 2016 a ARS com mais doentes foi a LVT com uma percentagem de 43,1%, seguindo-se a ARS Norte com 25,5%, ARS Centro com 19,5% e a ARS Alentejo e Algarve com 6,8% e 5,1% respetivamente. O ano de 2017 segue a mesma linha com a ARS LVT com 42,8% dos doentes, ARS Norte com 31,8%, ARS Centro com 16,6% e a ARS Alentejo e Algarve com 4,1% e 4,6% respetivamente.

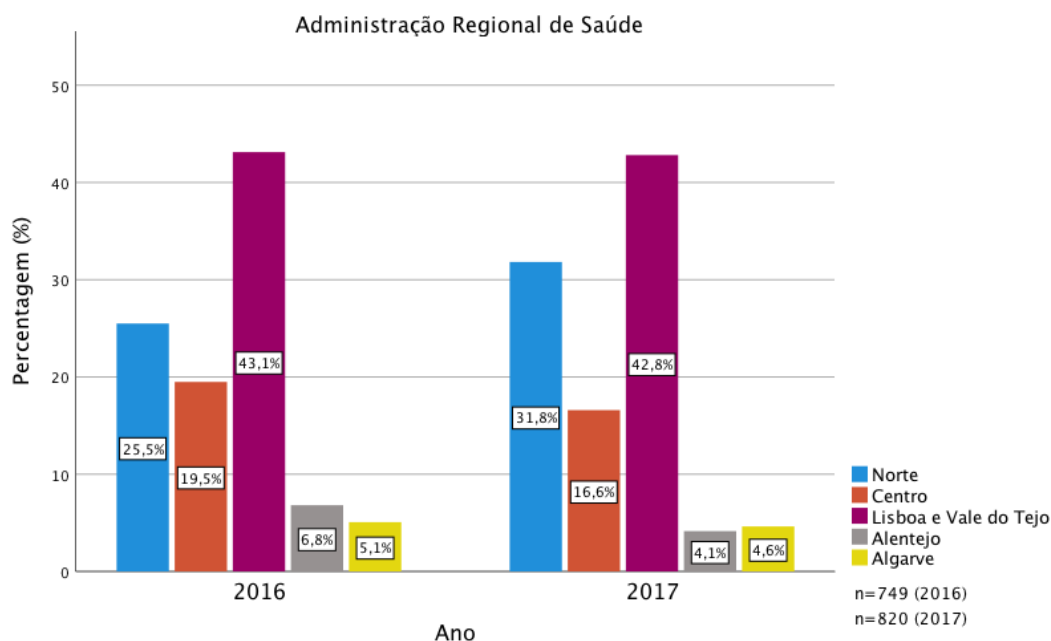


Gráfico 45 - Distribuição dos doentes por ARS por ano

Perante a avaliação das prescrições dos medicamentos no tratamento da AP (Gráfico 46), consegue-se perceber que há uma discrepância entre as prescrições realizadas no público e no privado. No ano de 2016, 41,5% dos doentes receberam prescrição através de consultas privadas, sendo que os restantes doentes (58,5%) receberam prescrição nos serviços públicos. No ano de 2017, 62,6% dos doentes tiveram prescrições provenientes do sistema público e, 37,4% do sistema privado. Assim, decorrente desta análise não se verificaram diferenças estatisticamente significativas na percentagem de prescrições, entre os diferentes locais de prescrição de um ano para o outro, ou seja, manteve-se o padrão ($\chi^2=2,771$; valor- $p=0,096$).

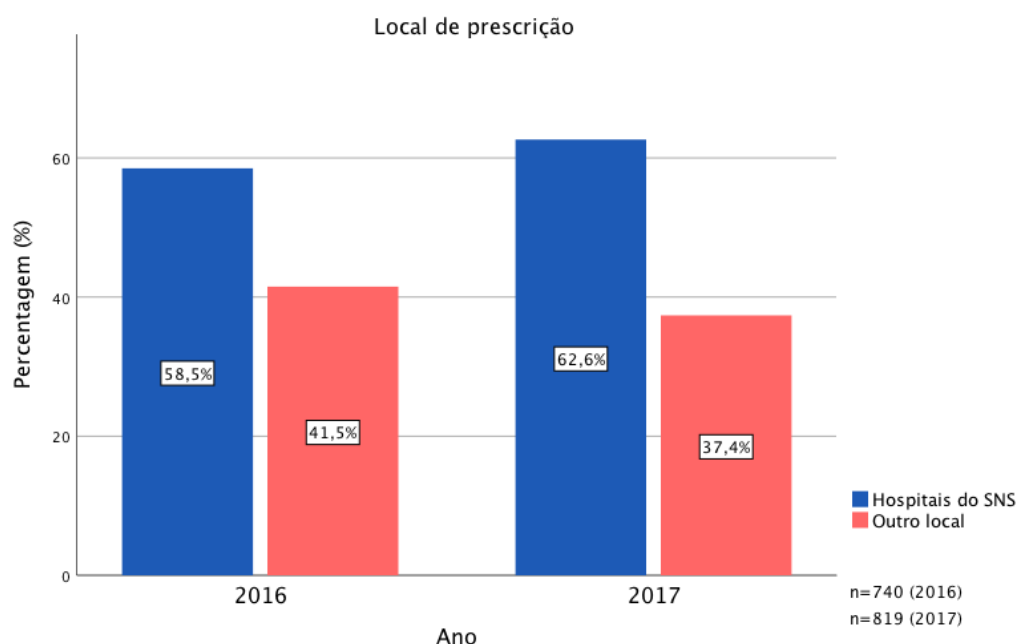


Gráfico 46 - Percentagem de doentes com AP por local de prescrição nos anos de 2016 e 2017

Já na tabela 52, pretendia-se avaliar se existia uma associação entre o local de prescrição e o género do doente e, de facto, não se verificou nenhuma diferença estatisticamente significativa ($\chi^2=1,033$; valor- $p=0,309$), não havendo por isso qualquer associação.

Tabela 52 - Percentagem de doentes com AP do sexo feminino e masculino por local de prescrição no ano de 2016

		Género		
		Feminino	Masculino	
Local de prescrição	Hospitais do SNS	n (%)	177 (40,9%)	256 (59,1%)
	Outro Local	n (%)	137 (44,6%)	170 (55,4%)

No ano de 2017 (Tabela 53), segue-se o mesmo padrão onde novamente se verifica que não existe uma diferença estatisticamente significativa entre o local de prescrição ao nível do género do doente ($\chi^2=0,180$; p -valor=0,671). Contudo, devemos notar que tanto em 2016 como em 2017, a percentagem de doentes que é seguido tanto pelo sistema público como pelo sistema privado, é maior para doentes do sexo masculino, uma vez que, também existe um maior número de registos de doentes do sexo masculino com EA.

Tabela 53 - Percentagem de doentes com AP do sexo feminino e masculino por local de prescrição no ano de 2017

		Género		
		Feminino	Masculino	
Local de prescrição	Hospitais do SNS	n (%)	219 (42,7%)	294 (57,3%)
	Outro Local	n (%)	135 (44,1%)	171 (55,9%)

No que diz respeito à idade média dos doentes em 2016 que frequentaram consultas nos hospitais do SNS (Tabela 54), verificou-se que têm uma idade média superior (52,56 anos), quando comparada com a idade média dos doentes que frequentaram consultas no âmbito privado (51,53 anos). Contudo, não se observou uma diferença estatisticamente significativa entre o local de prescrição no que diz respeito à idade média dos doentes (teste- $t=1,078$; valor- $p=0,281$).

Tabela 54 - Idade média dos doentes com AP tendo em conta o local de prescrição no ano de 2016

		Idade	
Local de prescrição	Hospitais do SNS	n; média (dp)	433; 52,56 (\pm 12,047)
	Outro Local	n; média (dp)	307; 51,53 (\pm 13,302)

Relativamente ao ano de 2017 (Tabela 55), novamente os doentes que frequentaram os hospitais do SNS têm uma idade média superior (52,59 anos), comparativamente aos doentes acompanhados pelo sistema privado (51,54 anos). No entanto, mais uma vez se observou que não existe uma diferença estatisticamente significativa entre o local de prescrição relativamente à idade média dos doentes (teste- $t=1,146$; valor- $p=0,252$).

Tabela 55 - Idade média dos doentes com AP tendo em conta o local de prescrição no ano de 2017

		Idade	
Local de prescrição	Hospitais do SNS	n; média (dp)	513; 52,59 (\pm 11,733)
	Outro Local	n; média (dp)	305; 51,54 (\pm 13,201)

Posteriormente, decorrente da análise da exposição dos doentes com AP a diferentes medicamentos, avaliou-se se existe alguma associação entre o local de prescrição e a exposição dos doentes a dois medicamentos diferentes. E, de facto, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre o local de prescrição, ao nível do número de exposições a medicamentos diferentes que cada doente foi exposto ($\chi^2=2,534$; valor- $p=0,111$).

Basicamente, verificou-se que os padrões de exposição dos doentes a diferentes medicamentos se mantiveram independentemente do local de prescrição.

Tabela 56 - Percentagem de doentes tendo em conta o local de prescrição que tiveram a expostos a diferentes medicamentos em 2016

			Nº exposições a medicamentos diferentes	
			1	2
Local de prescrição	Hospitais do SNS	n (%)	416 (96,1%)	17 (3,9%)
	Outro Local	n (%)	287 (93,5%)	20 (6,5%)

No ano de 2017, verifica-se o mesmo padrão em que novamente se observa que não há uma diferença estatisticamente significativa entre o local de prescrição ao nível do número de exposições a medicamentos diferentes que cada doente foi exposto ($\chi^2=0,432$; valor- $p=0,511$).

Tabela 57 - Percentagem de doentes tendo em conta o local de prescrição que tiveram a expostos a diferentes medicamentos em 2017

				Nº exposições a medicamentos diferentes	
				1	2
Local de prescrição	Hospitais do SNS	n (%)	474 (94,8%)	26 (5,2%)	
	Outro Local	n (%)	276 (93,9%)	18 (6,1%)	

Na tabela 58, tentou-se perceber se haveria alguma associação entre o local de prescrição e os dois medicamentos mais utilizados no tratamento da AP. E, o que verificou foi que, não existe qualquer associação entre o local de prescrição ao nível dos dois medicamentos que são mais utilizados ($\chi^2=0,689$; valor- $p=0,407$).

Tanto no sistema público como no sistema privado, o etanercept foi o medicamento mais prescrito no tratamento da AP, apenas se notam umas pequenas variações percentuais.

Tabela 58 - Diferenças na percentagem de prescrição entre o setor público e o setor privado para os dois medicamentos mais consumidos em 2016

				Nome do medicamento	
				Adalimumab	Etanercept
Local de prescrição	Hospitais do SNS	n (%)	129 (39,4%)	198 (60,6%)	
	Outro Local	n (%)	90 (43,1%)	119 (56,9%)	

Relativamente ao ano de 2017 (Tabela 59), já se verificou uma diferença estatisticamente significativa entre o local de prescrição ao nível dos dois medicamentos mais utilizados ($\chi^2=4,880$; p -valor=0,027). Neste ano o padrão alterou-se um pouco, sendo que no sistema público o medicamento mais prescrito foi o etanercept (58,4%) e no privado foi o adalimumab (51,6%).

Tabela 59 - Diferenças na percentagem de prescrição entre o setor público e o setor privado para os dois medicamentos mais consumidos em 2017

			Nome do medicamento	
			Adalimumab	Etanercept
Local de prescrição	Hospitais do SNS	n (%)	142 (41,6%)	199 (58,4%)
	Outro Local	n (%)	99 (51,6%)	93 (48,4%)

6.6. Caracterização e análise do perfil dos doentes com artrite idiopática juvenil poliarticular

Por fim, procedeu-se à análise dos doentes com AIJP, onde conseguimos ver pela tabela 60 que, no ano de 2016 há registo de 110 doentes e no ano de 2017 de 133. Dos doentes presentes em 2016, transitaram para o ano de 2017 88 correspondendo a 80,0% da totalidade de doentes existentes em 2016.

Tabela 60 - Número de doentes, transições entre anos e idade

	2016	2017
N (%)	110 (45,3%)	133 (54,7%)
Transitaram de 2016 para 2017; n (%)	88 (80,0%)	
Provenientes de 2016 em 2017; n (%)		88 (66,2%)
Idade; n	110	133
Média	21,15	21,09
Mediana	19,00	29,00
Desvio padrão	10,981	10,869

No que diz respeito à média de idades dos doentes, sabe-se que em 2016 a média de idades foi de 21,15 anos e que, em 2017 foi de 21,09 anos.

Na avaliação do género dos doentes com AIJP representado no gráfico 47, verificou-se que a percentagem de doentes do sexo feminino é de 63,6% e do sexo masculino de 36,4%, já no ano de 2017 a percentagem é de 66,2% e de 33,8% respetivamente.

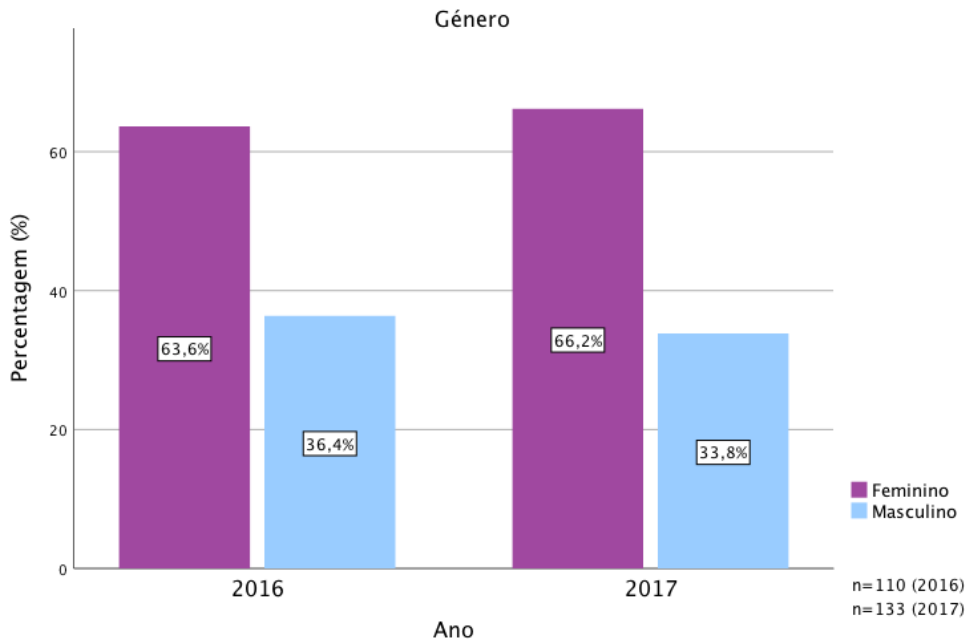


Gráfico 47 - Distribuição dos doentes por ano e por sexo

Na tabela que se segue (Tabela 61), está presente o número de medicamentos diferentes a que determinado doente esteve exposto durante cada ano de tratamento. O que se notou tanto em 2016 como em 2017 foi que, a maioria dos doentes apenas esteve exposto a um único tipo de medicamento com uma percentagem de 97,3% e 91,0% respetivamente, ou seja, a grande parte dos doentes manteve a terapêutica inicialmente estabelecida.

Contudo, verificaram-se diferenças estatisticamente significativas nas proporções entre o número de exposições a diferentes medicamentos de um ano para o outro ($\chi^2=3,120$; valor- $p=0,042$).

Tabela 61 - Número de medicamentos utilizados por doente por ano

			2016	2017
Nº exposições a medicamentos diferentes	1	n (%)	107 (46,9%) (97,3%)	121 (53,1%) (91,0%)
	2	n (%)	3 (20,0%) (2,7%)	12 (80,0%) (9,0%)

Decorrente do número de medicamentos utilizados pelos doentes durante um ano de terapêutica, no gráfico 48, conseguimos perceber que, dos doentes que tiveram expostos a apenas um único medicamento, qual foi o medicamento que foi mais utilizado.

E, tanto no ano de 2016, como no ano de 2017 o medicamento mais utilizado no tratamento das AIJP foi o etanercept, seguindo-se o adalimumab.

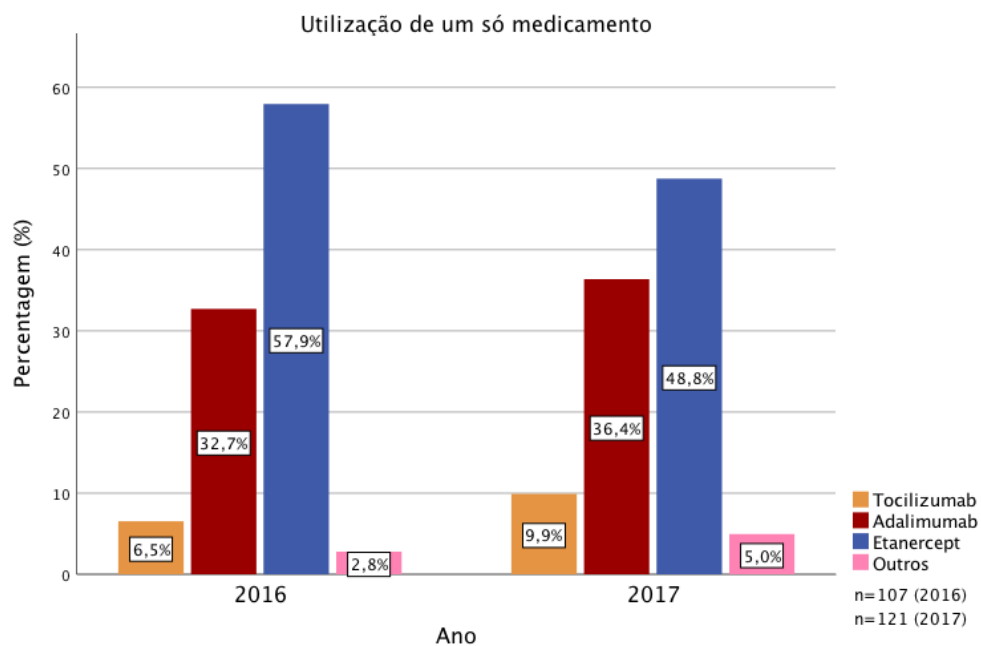


Gráfico 48 - Percentagem de doentes com AIJP que apenas foram expostos a um único tipo de medicamento durante os anos de 2016 e 2017

Na distribuição dos doentes pela respetiva ARS (Gráfico 49), percebeu-se que tanto em 2016 como em 2017 a ARS com mais doentes é a LVT com uma percentagem de 70,9% e 57,9% respetivamente, seguindo-se a ARS Norte. As restantes ARS mostraram uma percentagem de doentes bastante baixa.

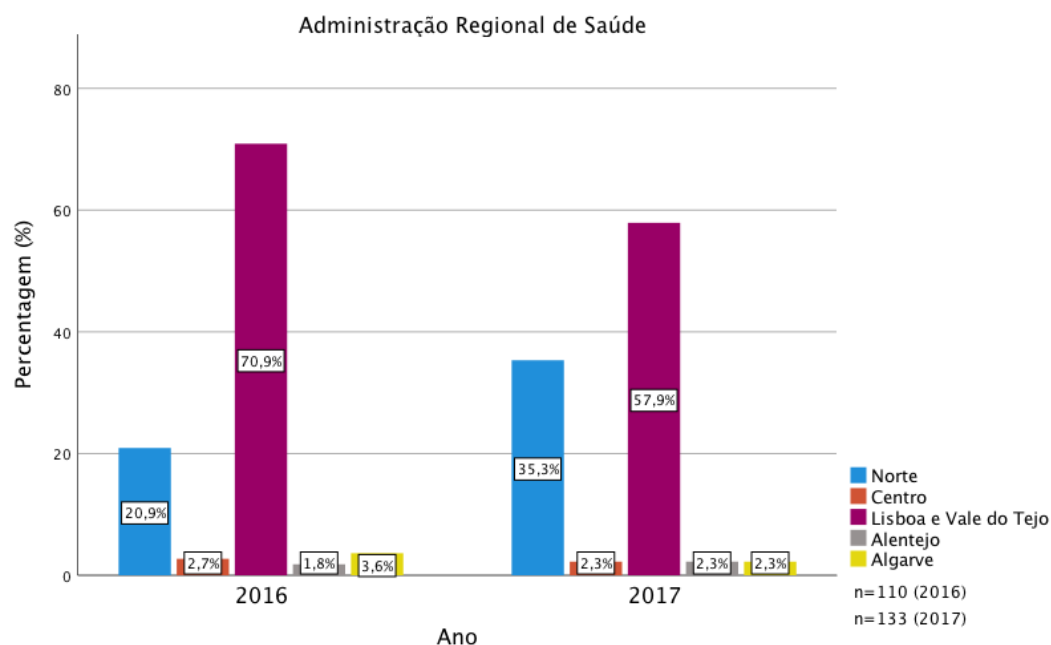


Gráfico 49 - Distribuição dos doentes por ARS por ano

Perante a avaliação das prescrições dos medicamentos no tratamento da AIJP (Gráfico 50), notou-se uma diferença na percentagem de doentes com prescrição de medicamentos entre o serviço público e o serviço privado. No ano de 2016, 40,0% dos doentes receberam

prescrição através de consultas privadas, sendo que os restantes doentes (60,0%) receberam prescrição nos serviços públicos. No ano de 2017, o mesmo padrão se verifica, com 67,7% dos doentes com prescrições provenientes do sistema público e apenas 32,3% do sistema privado.

Decorrente desta análise não se verificaram diferenças estatisticamente significativas na percentagem de prescrições entre os diferentes locais de prescrição de um ano para o outro, ou seja, o mesmo padrão manteve-se ($\chi^2=1,541$; valor- $p=0,215$).

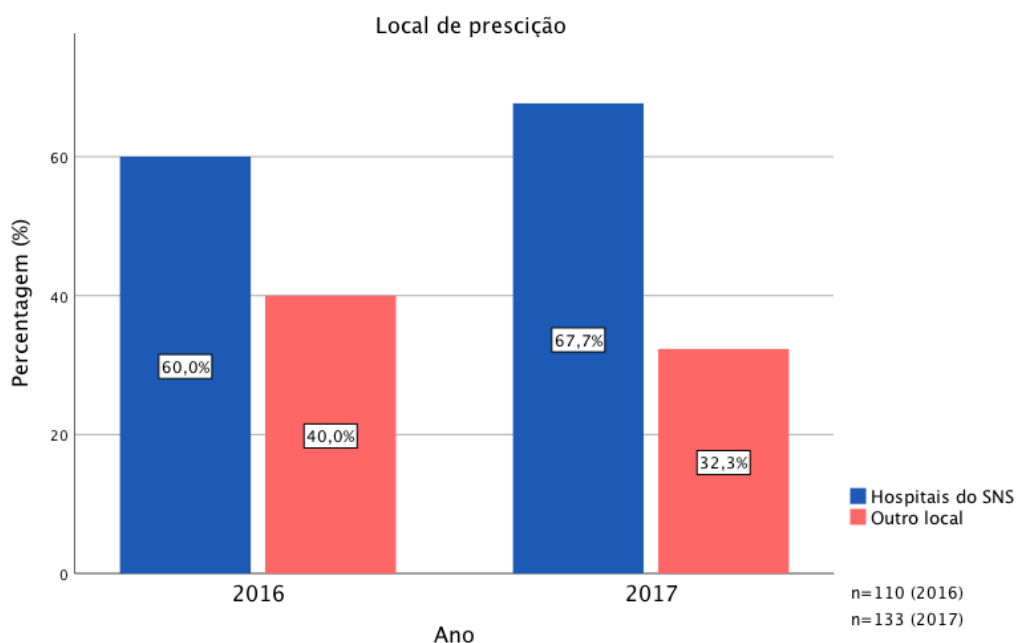


Gráfico 50 - Percentagem de doentes com AIJP por local de prescrição nos anos de 2016 e 2017

Na análise seguinte (Tabela 62), pretendia-se avaliar se existia uma associação entre o local de prescrição e o género do doente. E, o que se verificou foi que não existe uma diferença estatisticamente significativa, ou seja, não há qualquer associação entre o local de prescrição ao nível do género ($\chi^2=0,164$; valor- $p=0,686$).

Tabela 62 - Percentagem de doentes com AIJP do sexo feminino e masculino por local de prescrição no ano de 2016

		Género		
		Feminino	Masculino	
Local de prescrição	Hospitais do SNS	n (%)	43 (65,2%)	23 (34,8%)
	Outro Local	n (%)	27 (61,4%)	17 (38,6%)

No ano de 2017 (Tabela 63), segue-se o mesmo padrão sem grandes diferenças, onde também não se verificaram diferenças estatisticamente significativas ($\chi^2=0,323$; valor- $p=0,570$). Contudo, devemos notar que tanto em 2016 como em 2017, a percentagem de doentes que são seguidos tanto pelo sistema público como pelo sistema privado é maior para doentes do sexo feminino, uma vez que, também existe um maior número de registos de doentes do sexo feminino com AIJP.

Tabela 63 - Percentagem de doentes com AIJP do sexo feminino e masculino por local de prescrição no ano de 2017

		Género		
		Feminino	Masculino	
Local de prescrição	Hospitais do SNS	n (%)	61 (67,8%)	29 (32,2%)
	Outro Local	n (%)	27 (62,8%)	16 (37,2%)

No que diz respeito à idade média dos doentes em 2016 que frequentaram consultas no sistema privado, verificou-se que têm uma idade média superior (21,89 anos) quando comparada com a idade média dos doentes que frequentaram consultas no sistema público (20,67 anos). No entanto, não se verificou uma diferença estatisticamente significativa entre o local de prescrição ao nível da idade média dos doentes (teste- $t=-0,569$; valor- $p=0,571$).

Tabela 64 - Idade média dos doentes com AIJP tendo em conta o local de prescrição no ano de 2016

Local de prescrição		Idade	
		n; média (dp)	
Hospitais do SNS		n; média (dp)	66; 20,67 ($\pm 10,789$)
Outro Local		n; média (dp)	44; 21,89 ($\pm 11,347$)

Relativamente ao ano de 2017 (Tabela 65), a diferença de média de idades é ainda maior, onde os doentes acompanhados pelos hospitais do SNS apresentam uma idade média de 20,03 anos e os doentes acompanhados pelo sistema privado uma idade média de 23,30 anos. Mas, apesar disso, continuou a não se observar uma diferença estatisticamente significativa (teste- $t=-1,633$; valor- $p=0,105$).

Tabela 65 - Idade média dos doentes com AIJP tendo em conta o local de prescrição no ano de 2017

Local de prescrição	Idade		
		n; média (dp)	
Hospitais do SNS		90; 20,03 (\pm 9,992)	
Outro Local		43; 23,30 (\pm 12,341)	

Posteriormente, decorrente da análise da exposição dos doentes com AIJP a diferentes medicamentos, avaliou-se se existe alguma associação entre o local de prescrição e a exposição dos doentes a dois medicamentos diferentes (Tabela 66). E, de facto, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre o local de prescrição, ao nível do número de exposições a medicamentos diferentes que cada doente foi exposto ($\chi^2=0,914$; valor- $p=0,339$).

Basicamente, verificou-se que os padrões de exposição dos doentes a diferentes medicamentos se mantiveram independentemente do local de prescrição.

Tabela 66 - Percentagem de doentes tendo em conta o local de prescrição que tiveram a expostos a diferentes medicamentos em 2016

Local de prescrição		n (%)	Nº exposições a medicamentos diferentes	
			1	2
			Hospitais do SNS	65 (98,5%)
Outro Local	42 (95,5%)	2 (4,5%)		

No ano de 2017 (Tabela 67), verificou-se o mesmo padrão, sem diferenças estatisticamente significativas ($\chi^2=3,472$; valor- $p=0,062$).

Tabela 67 - Percentagem de doentes tendo em conta o local de prescrição que tiveram a expostos a diferentes medicamentos em 2017

Local de prescrição		n (%)	Nº exposições a medicamentos diferentes	
			1	2
			Hospitais do SNS	79 (87,8%)
Outro Local	42 (97,7%)	1 (2,3%)		

Na análise que se segue (Tabela 68), tentou-se perceber se haveria alguma associação entre o local de prescrição e os dois medicamentos que foram mais utilizados no tratamento da AIJP. O que se observou foi que não existia diferença estatisticamente significativa entre o local de prescrição ao nível dos medicamentos mais consumidos ($\chi^2=1,812$; valor- $p=0,178$).

Tanto o sistema público como o sistema privado prescreveram mais etanercept comparativamente ao adalimumab no ano de 2016.

Tabela 68 - Diferenças na percentagem de prescrição entre o setor público e o setor privado para os dois medicamentos mais consumidos em 2016

			Nome do medicamento	
			Adalimumab	Etanercept
Local de prescrição	Hospitais do SNS	n (%)	23 (41,8%)	32 (58,2%)
	Outro Local	n (%)	12 (28,6%)	30 (71,4%)

Relativamente ao ano de 2017 (Tabela 69), verificou-se o mesmo padrão, onde se continuou a não se observar diferenças estatisticamente significativas ($\chi^2=2,259$; p -valor=0,133). Também no ano de 2017, tanto o sistema público como o sistema privado prescreveram mais etanercept em detrimento do adalimumab.

Tabela 69- Diferenças na percentagem de prescrição entre o setor público e o setor privado para os dois medicamentos mais consumidos em 2017

			Nome do medicamento	
			Adalimumab	Etanercept
Local de prescrição	Hospitais do SNS	n (%)	31 (48,4%)	33 (51,6%)
	Outro Local	n (%)	13 (33,3%)	26 (66,7%)

CAPÍTULO 4.

DISCUSSÃO DOS ESTUDOS

As possibilidades de extração de resultados no presente estudo, têm limitações decorrentes não só da metodologia utilizada, mas também das fontes de informação por si só. O consumo deste tipo de medicamentos, obrigada a que haja um registo de todas as dispensas, contudo, apesar de haver uma obrigatoriedade de registo, não podemos afirmar que não existem erros e, que todos os resultados obtidos representam de forma 100% segura a realidade em Portugal. Estamos perante um registo manual de dados e, não é pelo facto de se tratarem de dados da prática clínica corrente que podem ser dispensados de uma validação prévia, pelo contrário, a implementação de um sistema com obrigatoriedade de validação leva por consequência a resultados mais fidedignos. Ora, isto não quer dizer que não se possa utilizar os dados em questão para investigação, mas deve-se ter em atenção que pode haver algumas lacunas como, por exemplo, dados omissos ou algum ruído como, por exemplo, a continuação de uma terapêutica que de facto já foi descontinuada. Apenas podemos inferir com alguma razoabilidade que estes medicamentos biológicos são essencialmente consumidos por doentes com PP, AR, EA, AP e AIJP.

- **Consumos hospitalares dos medicamentos biológicos em estudo**

Numa abordagem inicial, procedeu-se à avaliação dos consumos dos medicamentos em Portugal Continental no ano de 2016 e de 2017 para a PP, AR, EA, AP e AIJP. Desde logo, neste ponto deve-se ter presente as limitações inerentes aos resultados, relativos à exposição de uma determinada população (com determinado diagnóstico) a um medicamento, nomeadamente em duas nuances, a área geográfica da população consumidora e a população residente nessa mesma área geográfica. Isto significa que, podem surgir situações em que o doente resida em determinada área geográfica e se desloque a um hospital localizado numa área geográfica diferente da sua residência.

Claramente, estes consumos pecam por defeito, na medida em que, não estão abrangidas outras doenças que são também tratadas com estes medicamentos em questão. Ao passarmos à análise dos dados de consumo obtidos pelas diferentes ARS, conseguimos perceber que existe um consumo geral relativamente homogêneo, onde apenas se notou uma discrepância no ano de 2017 relativamente à ARS Alentejo. Tal dado não significa que houve uma diminuição drástica do consumo, mas é apenas uma consequência das limitações do estudo como, por exemplo, a falta de envio de dados.

Se considerarmos um panorama geral, existem três medicamentos em que o seu consumo sobressai relativamente aos restantes, sendo estes o etanercept, adalimumab e o ustecinumab.

Passando à avaliação do consumo dos medicamentos por doença, este é proporcional à quantidade de doentes registados com esse mesmo diagnóstico. Sendo a PP a doença com mais doentes no registo, é também a que apresenta um maior consumo de medicamentos utilizados no seu tratamento e, a AIJP sendo a doença com um menor número de doentes, apresenta um menor consumo.

Se detalharmos o consumo de cada medicamento, conseguimos perceber as razões que estão por detrás dos elevados e baixos consumos de cada. Tomando como exemplo o abatacept, percebemos que este teve um consumo bastante baixo, no entanto, foi na AR que se verificou o seu pico de consumo, principalmente no ano de 2017. Este baixo consumo, não tem a ver com maus resultados na prática clínica. Antes pelo contrário, o abatacept é um medicamento que está indicado na AR e, que mostrou resultados bastantes favoráveis para os doentes (Blair e Deeks, 2017). Contudo, em Portugal sabemos que a primeira linha de tratamento são os fármacos anti-reumáticos modificadores da doença e, só depois se considera uma terapia biológica. Tal requisito não se aplica quando se introduz o abatacept a um doente, uma vez que, o doente só inicia tratamento com este medicamento se nunca esteve previamente exposto ao metotrexato, ou a outro fármaco anti-reumático modificador de doença (Blair e Deeks, 2017).

A mesma discrepância de consumos se verificou para o tocilizumab, que apresentou um consumo claramente dominante no tratamento de doentes com AR. Isto porque, existem diversos estudos que já demonstraram a sua eficácia bem como a sua segurança neste contexto (Scott, 2017).

Para o ustecinumab, existem também estudos que demonstraram a sua eficácia e segurança no tratamento de doentes com psoríase (Meng *et al.*, 2014). E, por último, o medicamento em que também se notou uma alteração acentuada no seu consumo foi o secucinumab que, apenas teve a sua aprovação para o tratamento da PP em Portugal em 2017. Ou seja, verifica-se perfeitamente que, após a sua data de aprovação, o seu consumo para o tratamento da PP cresceu exponencialmente. Havia já um estudo publicado em 2015, que tinha como principal objetivo comparar a eficácia e a segurança do secucinumab com o ustecinumab, sendo que os resultados mostraram uma clara superioridade do secucinumab relativamente ao ustecinumab, com o mesmo grau de segurança, mostrando-se assim bastante promissor neste contexto

(Thaçi *et al.*, 2015). Este dado indica-nos que daqui a alguns anos o secucinumab, pode de facto, ser um dos medicamentos com maior utilização para o tratamento da PP em Portugal.

- **Perfil dos doentes sob terapêutica biológica**

Quando avaliamos uma determinada população com características específicas de uma doença, não podemos descartar o facto de haver diferenças interpessoais, dentro de um mesmo subgrupo de doentes.

No presente estudo, a PP foi a doença em que se verificou um maior número de registo de doentes, com 1649 em 2016 e 2025 em 2017. De notar que, nestes valores de registo apenas estão contemplados os doentes que estão sob terapêutica biológica e, por isso, estabelecer relações comparativas com outros estudos é sempre controverso, no sentido em que, o ideal para a comparação externa dos resultados seria obter estudos com as mesmas características populacionais, o mesmo tipo de profissionais, os mesmos serviços clínicos e, por último, que todos seguissem as mesmas normas. Mesmo assim, muito provavelmente escapariam outras variáveis não controladas.

As orientações portuguesas para a boa prática clínica de doentes com psoríase, estão em conformidade com as *guidelines* europeias. Em Portugal, os doentes com psoríase apenas são elegíveis para o tratamento com medicamentos biológicos, quando se mostraram intolerantes ou até mesmo contraindicados para as terapias sistémicas convencionais e, se a sua gravidade de doença assim o justificar (British Association of Dermatologists, 2017).

Na escolha do melhor tratamento a ser instituído, não existe um padrão definido e definitivo a seguir. De acordo com as recomendações da Associação Britânica de Dermatologia, os tratamentos ditos de primeira linha na psoríase, moderada a grave, podem ser diferentes dependendo das características e necessidades de cada doente. Contudo, medicamentos como o ustecinumab, adalimumab e secucinumab, são recomendados como primeira linha de tratamento, enquanto que o infliximab apenas é aconselhado em casos de extrema severidade da doença (British Association of Dermatologists, 2017).

É de notar que, os critérios de inclusão dos doentes para uma terapia biológica podem diferir um pouco de país para país, o que leva a que existam números diferentes de doentes a realizar este tipo de terapias.

Por comparação com um estudo publicado em 2015, que avalia a utilização de medicamentos biológicos no tratamento da PP em seis países (Polónia, Hungria, Bulgária, República Checa, Croácia e Romênia), Portugal situa-se ligeiramente acima da média, no que respeita à utilização de medicamentos biológicos no tratamento da PP, sendo destes seis países a Hungria, o que mais se aproxima com 1252 doentes e, a Bulgária o que mais se distancia com apenas 85 doentes (Rencz *et al.*, 2015).

No que diz respeito à variável do género, verificou-se que existe um maior número de registos de doentes do sexo masculino com psoríase, comparativamente ao sexo feminino. Segundo um estudo publicado em 2013, percebe-se que a percentagem de doentes do sexo masculino com PP, que integraram o estudo, rondava um valor entre os 66,0% e os 69,6% (Ahn *et al.*, 2013), ou seja, quando comparado com os resultados obtidos, percebemos que em Portugal segue-se o mesmo padrão. Se apenas nos basearmos nestes resultados, concluímos, desde logo, que a psoríase é uma doença que afeta muito mais homens do que mulheres, contudo, as opiniões neste sentido não são muito consensuais, uma vez que, existem estudos já realizados, nos quais não se obteve um acordo de opinião na prevalência da psoríase, tendo em conta o género do doente (Parisi *et al.*, 2013).

Quando passámos à análise dos medicamentos mais consumidos na PP, já foi previamente referido que se notou uma clara dominância do ustecinumab, tanto em 2016 como em 2017. Dos três medicamentos mais consumidos para a PP, o etanercept é o mais antigo (2004) e o ustecinumab o mais recente (2008), este último com aprovação para a psoríase apenas em 2009. Assim, apesar de o etanercept ter mais anos de mercado, não faz com que seja o medicamento mais utilizado. Uma possível explicação, poderá ser os bons resultados da toma de ustecinumab obtidos em estudos mas, também pelo facto das administrações serem mais espaçadas o que, de certa forma, melhora a adesão à terapêutica, mostrando-se um excelente avanço tanto para os doentes como para o sistema de saúde (Papp *et al.*, 2008).

O secucinumab é um dos medicamentos que, apesar de se ter notado uma baixa utilização, apresentou um aumento em cerca de 8% de 2016 para 2017. Tal facto pode ser explicado pelo ano de aprovação do medicamento pela EMA que, apenas ocorreu em 2016 e, desde aí foi desde logo estipulado como um dos medicamentos de primeira linha de tratamento (Prinz, Puig e Girolomoni, 2016).

Quando avaliámos a troca entre medicamentos para a psoríase, percebemos que apenas uma minoria dos doentes é que trocaram de um medicamento para o outro durante um ano

de tratamento. Tais resultados, podem-se refletir como consequência direta de o conceito de interpermutabilidade entre medicamentos ser aceite mas com várias restrições, sendo a substituição automática não permitida (Portela *et al.*, 2017).

A EMA não emite qualquer parecer favorável ou desfavorável, em relação aos conceitos de interpermutabilidade e substituição. Esta, apenas refere que, este tipo de decisões deve ser tomada a nível nacional e, que é da inteira responsabilidade do país (Trifirò, Marcianò e Ingrasciotta, 2018). Isto significa que os resultados, apenas são representativos da população portuguesa sob estas condições, não podendo ser extrapolados para outros países em que estes conceitos são aplicados e aceites de forma diferente. Assim, caso não seja uma decisão clinicamente fundamentada, o doente em Portugal continua a terapêutica que lhe foi inicialmente instituída.

Na apreciação dos resultados da distribuição dos doentes pelas diferentes ARS, como seria de esperar, as regiões com um maior número de doentes em tratamento foram as regiões do Norte e de LVT. Este padrão verificou-se também para as restantes doenças (AR, EA, AP e AIJP), uma vez que, existem várias condicionantes que interferem nesta análise, como: a população abrangida nessa mesma região e o número de hospitais com autorização e capacidade para tratar estes doentes.

Quando passámos à avaliação da percentagem de doentes com prescrições no público e no privado, percebemos que existe uma evidente diferença. A prescrição destes medicamentos para os doentes com PP, é maioritariamente feita pelo sistema privado. Estes resultados podem refletir uma maior facilidade no acesso a consultas de dermatologia no privado, comparativamente aos hospitais públicos.

Posteriormente, procedeu-se a uma avaliação mais detalhada, através do cruzamento de outras variáveis com os diferentes locais de prescrição. Quando analisámos a variável “idade dos doentes”, tendo em conta o local de prescrição, verificámos que, tanto em 2016 como em 2017, os doentes com prescrições ao nível dos hospitais do SNS são ligeiramente mais velhos, quando comparados com os doentes que frequentam o serviço privado. Possivelmente, existe uma ligeira demora na atribuição de um medicamento biológico nos hospitais públicos, quando comparado com as entidades privadas. Contudo, esta demora pode estar também relacionada com restrições a nível orçamental para as entidades públicas, tendo estas que ser mais seletivas aquando a atribuição de um medicamento biológico a um doente, gerando mais

atrasos. No entanto, é importante lembrar que nos focamos em meras descrições dos resultados, tendo sempre em conta as suas limitações.

No que respeita ao conceito de interpermutabilidade, percebe-se que os resultados para o público e para o privado seguem o mesmo padrão, ou seja, a percentagem de doentes que trocou de medicamento durante um ano de tratamento é muito semelhante, independentemente do local de prescrição e, em ambas as situações a percentagem é muito baixa. No entanto, é importante salientar a diferença estatisticamente significativa observada para o ano de 2017, relativa a esta avaliação de troca de terapêutica. Contudo, as motivações inerentes a estas decisões não são objetivo do estudo, não havendo para isto uma explicação científica.

Quando estudamos os dois medicamentos que foram mais consumidos no tratamento da PP, verificámos diferenças de prescrição do sistema público para o sistema privado. Os hospitais do SNS prescrevem mais vezes o etanercept, comparativamente ao ustecinumab, enquanto que, no privado há uma maior prescrição do ustecinumab, comparativamente ao etanercept. Todavia, decorrente desta análise, existem outras variáveis que podem surgir como fundamento base para estas diferenças. Não podemos afirmar com certeza que, estas diferenças se devem a diferenças nas preferências entre dos médicos prescritores do sistema público e do privado. Existem outras variantes que podem ser a causa desta diferença como, as características e necessidades inerentes ao doente que ditam a que haja uma terapêutica obrigatoriamente diferente.

Passando ao plano de avaliação da AR, conseguimos perceber que é também uma doença dominante no estudo, com cerca de 1712 doentes registados em 2016 e 1765 em 2017. Neste contexto, as orientações portuguesas no tratamento da AR referem que, existem várias formas de tratamento dos doentes, todavia, cada doente apresenta necessidades únicas que precisam de ser avaliadas antes de passar a uma terapêutica com um medicamento biológico.

Segundo a Sociedade Portuguesa de Reumatologia, o tratamento pode incluir fármacos anti-reumáticos modificadores da doença de síntese química ou, os modificadores da doença biológicos. Ambos se apresentam eficazes no tratamento da doença, mas tal como na PP, existem alguns critérios de elegibilidade a cumprir por parte dos doentes, para que sejam orientados na utilização de um medicamento biológico. Portugal, apesar de desenvolver orientações originais baseadas nas necessidades dos doentes com opinião de médicos

especialistas, estas estão também em conformidade com as recomendações internacionais para o tratamento da AR (Duarte *et al.*, 2017).

As recomendações referem que a terapia, tendo em conta a condição do doente, deve ser iniciada com metotrexato (ou um outro fármaco anti-reumático modificador da doença de síntese química) em primeira linha e, só em casos em que o doente se mostrar intolerante ou contraindicado a estes medicamentos, é que se deve proceder a introdução de um medicamento biológico. Medicamentos como o metotrexato, podem ser utilizados em monoterapia ou mesmo em combinação com um medicamento biológico, se assim se justificar. Contudo, em situações de intolerância, é necessário a utilização de um medicamento biológico que esteja autorizado para utilização em monoterapia. Dos medicamentos indicados para o tratamento da AR, apenas o anacina é que não é recomendado como tratamento de primeira linha (contrariamente às recomendações de 2011). Os restantes (exceto o ustecinumab e o secucinumab) são recomendados como primeira alternativa, sendo necessário uma lógica avaliação da necessidade do doente (Duarte *et al.*, 2017).

Entrando na avaliação dos resultados especificamente obtidos no presente estudo, verificámos que a AR é muito mais prevalente em mulheres do que em homens. O mesmo refere um estudo de revisão clínica, onde mostra que mundialmente a AR afeta entre 2 a 3 vezes mais pessoas do sexo feminino do que do sexo masculino (Aletaha e Smolen, 2018). Esta discrepância diz-se poder ser justificada pelo facto da AR, estar associada a possíveis fatores hormonais, tendo uma maior prevalência com o aumento da idade, onde em média a partir dos 65 anos é onde se verificam um maior número de casos (Scott, Wolfe e Huizinga, 2010; Sugihara e Harigai, 2016). Contudo, vários estudos já realizados mostraram que, a partir dos 60 anos é onde se nota uma maior incidência desta patologia (Scott, Wolfe e Huizinga, 2010). Comparando com as médias de idades obtidas em Portugal, apesar de próximas dos 60 anos, encontram-se ligeiramente abaixo. Tal facto, pode ter a ver com um diagnóstico definitivo realizado mais cedo, sendo favorável para o tratamento do doente.

Na apreciação dos resultados obtidos, conseguimos ter uma clara perceção que o etanercept foi sem margem para dúvidas, o medicamento mais consumido na AR e também o que tem uma data de aprovação mais antiga, seguindo-se o adalimumab, tocilizumab e o golimumab. Os restantes medicamentos, apesar de apresentarem algum consumo, este é residual. Uma possível explicação para uma maior utilização destes medicamentos biológicos em detrimento dos outros, pode ser o facto de já terem uma eficácia e segurança clínica bem

demonstrada neste contexto, onde já se mostrou que promovem uma diminuição da atividade da doença, melhoram a qualidade de vida e diminuem a mortalidade dos doentes (Zhao, Mysler e Moots, 2018). Outra possível explicação, foca-se nas razões meramente económicas, uma vez que, em 2016 apenas o etanercept e o infliximab é que tinham o seu biossimilar autorizado em Portugal, surgindo os biossimilares dos outros medicamentos pouco tempo depois, o que em termos económicos, se mostravam uma mais-valia para o SNS (Duarte *et al.*, 2017). Contudo, a SPR, defende que os biossimilares podem sim ser utilizados quando apropriado, no entanto, continua a dar primazia às necessidades dos doentes, referindo que os biossimilares devem ser utilizados, caso se mostrem adequados e uma mais-valia para os doentes e não apenas por questões meramente económicas (Fonseca *et al.*, 2014).

Segundo o estudo epidemiológico de doenças reumáticas em Portugal realizado pela EpiReumaPt, verificou-se que a nível regional, a prevalência da AR é mais acentuada no Alentejo (1,8%) e no Algarve (1,2%) (Reuma Census, 2013). Contudo, ao avaliarmos a distribuição dos doentes por ARS, verificámos que continua a haver um maior número de registos de doentes na ARS Norte e LVT, sendo a ARS do Alentejo e do Algarve as que apresentam um menor número de doentes registados. De acordo com a Rede de Referenciação Hospitalar de Reumatologia (RRHR), na publicação de um estudo em 2015, são notáveis os progressos relativos à expansão da especialidade e, que se traduzem no aumento dos hospitais com valência de Reumatologia e no número de reumatologistas contratados pelos hospitais. Contudo, refere também que, existem regiões como Trás-os-Montes, Beira Interior e Algarve, em que se verifica a existência de apenas 1 a 3 reumatologistas por centro, ou seja, um número claramente insuficiente para a dimensão da população abrangida, o que obrigada de certa forma, à deslocação dos doentes a regiões diferentes da sua área de residência (Branco *et al.*, 2015).

Na avaliação da percentagem de doentes com prescrições no público e no privado, percebemos que, existe novamente uma diferença de valores. A prescrição de medicamentos para doentes com AR, é maioritariamente realizada pelos hospitais do SNS. Este resultado vai de encontro às considerações publicadas pela RRHR em 2015 que, referem que a maioria dos hospitais aos quais os doentes são atualmente referenciados para avaliação por um reumatologista são de natureza pública (Branco *et al.*, 2015).

No que respeita ao conceito de interpermutabilidade, percebe-se que os resultados para o público e para o privado, seguem o mesmo padrão, ou seja, a percentagem de doentes que

trocou de medicamento durante um ano de tratamento é muito semelhante, independentemente do local de prescrição e, em ambas as situações a percentagem foi muito baixa, não se verificando em nenhum dos anos uma diferença estatisticamente significativa.

Quando avaliámos os dois medicamentos mais consumidos para o tratamento da AR, verificámos que tanto os serviços públicos como os privados prescrevem em maior número o etanercept em detrimento do adalimumab, chegando-se mesmo a verificar em 2016 uma diferença estatisticamente significativa, ao contrário do que se verifica em 2017. Novamente, não podemos afirmar com certeza que estas diferenças se devem a diferenças nas preferências entre dos médicos prescritores do sistema público e do privado. Existem outras variantes que podem ser a causa desta diferença como, as características e necessidades inerentes ao doente que ditam a que haja uma terapêutica obrigatoriamente diferente.

Na perspetiva de análise dos doentes com EA, sabemos que existem cerca de 1144 registos em 2016 e 1344 em 2017. Neste contexto, as orientações portuguesas no tratamento de doentes com EA referem que, os medicamentos biológicos apenas devem ser indicados para doentes em que as alternativas farmacológicas não impeçam a progressão da atividade da doença. Na realidade, um doente apenas é sujeito a uma terapia biológica, quando apresenta diagnóstico de EA com doença ativa e que é refratário à terapêutica convencional. Como já seria de esperar, existem também alguns critérios de elegibilidade a cumprir por parte dos doentes, para que sejam orientados para a utilização de um medicamento biológico. Portugal, apesar de desenvolver orientações originais baseadas nas necessidades dos doentes com opinião de médicos especialistas, estão também em conformidade com as recomendações internacionais para o tratamento da EA (Machado *et al.*, 2018).

Entrando numa perspetiva de análise dos resultados obtidos no presente estudo para a EA, conseguimos desde logo perceber que, ao contrário das duas doenças anteriormente discutidas, a percentagem de mulheres e homens com esta condição é bastante homogênea.

Um estudo publicado em 2015 realizado na Suécia, refere que a prevalência de doentes com EA na Europa, América do Norte e China, varia entre 0,03-1,8% sendo que, as manifestações normalmente começam antes dos 30 anos e, apenas em casos mais raros é que se apenas manifestam depois dos 45 (Exarchou *et al.*, 2015). Tendo em conta estas considerações, a média de idade dos doentes obtida no presente estudo foi de aproximadamente 46 anos, o que sugere que apesar de os doentes serem diagnosticados mais

cedo, apenas uns anos depois é que são submetidos a uma terapia biológica, passando antes pelas outras terapias ditas mais convencionais, para o tratamento da doença.

Decorrente da avaliação dos medicamentos mais utilizados para o tratamento da EA, percebe-se que existem três medicamentos (etanercept, adalimumab e golimumab) que são claramente mais consumidos. Foi conduzida uma meta-análise em 2015, com o objetivo de avaliar o potencial terapêutico do etanercept no tratamento da EA e, como já se havia notado, os resultados de eficácia do etanercept em doenças reumáticas são bastantes favoráveis, daí a sua ampla utilização neste contexto. Contudo, este estudo refere ainda que este tipo de medicamento, não é muito utilizado em países em desenvolvimento devido ao seu elevado custo, havendo uma clara preferência por fármacos anti-reumáticos de síntese química, como a sulfassalazina (Liu *et al.*, 2014).

De uma forma geral, os fármacos anti TNF- α apresentam excelentes resultados no tratamento da EA e, além disso, apesar de serem extremamente onerosos, continuam a apresentar-se como alternativas custo-efetivas, na medida em que, a qualidade de vida do doente é drasticamente melhorada o que de certo modo, evita outros custos indiretos associados como, idas recorrentes ao hospital e possíveis hospitalizações (Opris-Belinski *et al.*, 2018).

Na avaliação da percentagem de doentes com prescrições no público e no privado, verificou-se que existe novamente uma notória discrepância de valores. A prescrição de medicamentos para os doentes com EA é, maioritariamente feita através dos hospitais do SNS e, este resultado, vai novamente de encontro às considerações publicadas pela RRHR em 2015, que referem que a maioria dos hospitais aos quais os doentes são atualmente referenciados para avaliação por um reumatologista são de natureza pública.

No cruzamento da variável idade com o local de prescrição, percebeu-se que os doentes tratados através dos hospitais do SNS são ligeiramente mais velhos, comparativamente aos que são tratados pelo sistema privado. Uma possível justificação pode advir da quantidade de doentes que está alocado ao serviço público, comparativamente ao serviço privado, o que gera desde logo atrasos nas consultas, bem como na atribuição de um medicamento biológico. Um eventual aumento no número de médicos reumatologistas, talvez fosse o suficiente para suprimir esta diferença de idades, fazendo com que o serviço no público e no privado seja igualmente rápido.

Passando ao plano de avaliação da AP, obteve-se um registo de cerca de 749 doentes em 2016 e de 820 em 2017. Neste contexto, as orientações portuguesas no tratamento da AP referem que existem várias formas de tratamento dos doentes, contudo, cada doente apresenta necessidades únicas que precisam de ser avaliadas antes de passar a uma terapêutica com um medicamento biológico. Segundo a SPR, o tratamento deve ser iniciado com fármacos anti-reumáticos modificadores da doença, como o metotrexato ou a leflunomida e, só depois de 3 meses de terapêutica em que não se verificou redução de atividade da doença, é que se pode começar a considerar a elegibilidade do doente para uma terapêutica com biológicos. Contudo, é ainda antes recomendado uma associação entre dois agentes modificadores da doença diferentes (Vieira-sousa *et al.*, 2015).

Posto isto, voltando-nos para a análise dos resultados obtidos, conseguimos perceber que se obteve um maior número de doentes do sexo masculino registados, comparativamente a doentes do sexo feminino. Contudo, segundo o Instituto Português de Reumatologia, esta doença afeta com igual frequência os homens e as mulheres. Apesar de poder atingir pessoas em qualquer idade, o início ocorre com mais frequência entre os 35 e 55 anos (Barcelos, [s.d.]).

No que respeita ao tratamento dos doentes com AP, sabe-se que os fármacos anti-reumáticos modificadores da doença, são efetivos no seu tratamento, contudo, a longo termo existem algumas dúvidas relativamente à sua efetividade, bem como em relação a alguns parâmetros de segurança. Medicamentos como o etanercept, adalimumab e o infliximab mostram-se bastante eficazes no tratamento destas condições, contudo, como já seria de esperar, existem doentes que também se mostram intolerantes (Mease e Armstrong, 2014). Resultados de ensaios clínicos com o secucinumab e o ixecizumab também se mostraram bastante promissores, contudo, apenas foram aprovados para utilização em Portugal na AP no final de 2017, daí o seu consumo ser extremamente mais baixo quando comparado com outros medicamentos.

Relativamente ao tratamento dos doentes com AP, a *European League Against Rheumatism* (EULAR) recomenda que os doentes iniciem a terapêutica com um fármaco anti-reumático modificador da doença como o metotrexato. Em caso de contraindicação ou efeitos adversos, é recomendado iniciar um segundo agente modificador da doença. Caso não se verifique diminuição da atividade da doença num período de 3-6 meses, deve-se então considerar a elegibilidade do doente para iniciar uma terapia biológica (Gossec *et al.*, 2016).

Passando à análise dos medicamentos biológicos consumidos em doentes com AP, verificou-se que existem dois com domínio de utilização, o etanercept e o adalimumab, onde vários estudos já mostraram a sua eficácia no tratamento desta condição (Raychaudhuri *et al.*, 2016).

Na avaliação das diferenças entre os locais de prescrição, o panorama já foi ligeiramente diferente quando comparado com a AR e a EA. Apesar de se ter continuado a verificar uma maior prescrição pelos hospitais do SNS, a diferença já não é tão grande como nas duas doenças anteriores. É como se nos encontrássemos num padrão de prescrições entre a PP e a AR, uma vez que, apesar do tratamento, segundo as recomendações, serem apenas discutidas e definidas por reumatologistas, na prática clínica muitos destes doentes são também seguidos em consultas de dermatologia que, como já referido anteriormente, existem com maior facilidade no sistema privado.

Por último, na avaliação dos doentes com AIJP obteve-se um registo de 110 doentes no ano de 2016 e 133 no ano de 2017. São números significativamente mais baixos como já seria de esperar, uma vez que, afeta doentes em idades muito jovens o que, muitas das vezes, pode limitar o acesso a um medicamento biológico por falta de elegibilidade das características do doente. Esta condição aparece normalmente antes dos 16 anos, sendo o diagnóstico feito por exclusão de hipóteses (Giancane *et al.*, 2016).

Como o diagnóstico pode ser uma questão um pouco controversa e difícil de se analisar, a SPR, refere nas suas recomendações que, apenas são elegíveis para uma terapia biológica àqueles doentes que têm um diagnóstico definitivo, até porque existem questões de segurança que devem ser consideradas, uma vez que, se trata de uma população mais sensível. Contudo, estas recomendações referem ainda algumas alternativas antes de se iniciar uma terapia com biológicos, como a utilização de metotrexato, injeções de corticoesteróides intra-articulares ou até mesmo corticoesteróides sistémicos (não recomendados para um uso prolongado) (Santos *et al.*, 2012).

Posto isto, voltando-nos para a análise dos resultados obtidos, conseguimos perceber que se obteve um maior número de doentes do sexo feminino registados, comparativamente a doentes do sexo masculino. O mesmo se verificou num estudo realizado em Espanha, que mostrou haver uma maior incidência da AIJP em crianças/jovens adultos do sexo feminino (Modesto *et al.*, 2010).

No respeitante ao tratamento dos doentes com AIJP, recomenda-se que os doentes iniciem a terapêutica com um fármaco anti-reumático modificador da doença como o metotrexato. Em caso, de contraindicação ou efeitos adversos, deve-se considerar o doente para iniciar uma terapia com um medicamento biológico.

Na análise dos medicamentos biológicos consumidos em doentes com AIJP, verificou-se que existem dois medicamentos com domínio de utilização, o etanercept e o adalimumab. Relativamente às recomendações da SPR, sabe-se que o etanercept foi o primeiro medicamento biológico aprovado para o tratamento desta condição e que, por isso, talvez a sua vasta experiência na prática clínica, faça com que seja o medicamento mais utilizado (Santos *et al.*, 2012).

Ao passarmos à avaliação da distribuição dos doentes pelas diferentes ARS, verificou-se que continua a haver um maior número de registos de doentes na ARS Norte e LVT. Contudo, nesta doença em específico, observou-se uma discrepância ainda maior entre a região do Norte e de LVT. Tal diferença pode estar relacionada com a escassez de pediatras com especialidade em doenças reumatológicas, o que obriga a uma deslocação da maior parte dos doentes com AIJP.

Quando passámos à avaliação da percentagem de doentes com prescrições no público e no privado, percebemos que, tal como em algumas das doenças anteriores, também aqui se verificou uma discrepância de valores. A prescrição destes medicamentos para os doentes com AIJP, é maioritariamente feita pelos médicos dos hospitais do SNS.

Quando analisámos os dois medicamentos que foram mais consumidos para o tratamento da AIJP, verificou-se que tanto em 2016 como em 2017 o etanercept foi sempre mais prescrito comparativamente ao adalimumab. Contudo, em nenhum dos anos esta diferença se mostrou significativa, sugerindo que as diferenças de prescrições entre estes medicamentos em nada têm a ver com o local onde está a ser prescrito.

CAPÍTULO 5.

CONCLUSÃO E PERSPETIVAS FUTURAS

Vivemos na era da inovação disruptiva em saúde onde, diariamente são conhecidas novas alternativas para o tratamento de determinada condição. Como esta área em específico não é exceção, a revolução terapêutica oriunda do aparecimento dos biológicos é claramente notória, principalmente em áreas de mau prognóstico. Contudo, tem que haver um balanço consciente e fundamentado da decisão de financiamento de um medicamento biológico para o mercado português. Os preços estipulados pelas indústrias farmacêuticas são, muitas das vezes, impossíveis de serem praticados, podendo mesmo, levar à rotura do sistema de saúde de um país.

É claro que, promover o acesso à terapêutica a novos medicamentos revolucionários mostra-se bastante promissor, no entanto, os elevados preços poderiam levar a que apenas uma minoria da população tivesse acesso à terapêutica caso a despesa estivesse do lado do doente. Foi neste sentido, que surgiu então a necessidade de criar um regime excecional de comparticipação que abrangesse os doentes com PP, AR, EA, AP e AIJP sob terapêutica biológica. Deste regime, surgiu ainda um registo, onde são estipuladas condições específicas de dispensa, e de utilização para os medicamentos indicados para o tratamento destes doentes.

Decorrente da importância que estes medicamentos apresentam para um sistema de saúde sustentável, surgiu a necessidade de avaliar o consumo deste tipo de medicamentos, o que nos permite estabelecer novas perspectivas e perceber qual a situação atual do país. É importante perceber o impacto da inovação tecnológica em saúde, sermos conscientes das despesas, mas também da sua utilização no mercado português. Além disso, a avaliação do consumo destes medicamentos biológicos, permite detetar as situações com maiores discrepâncias de consumos e as situações mais homogêneas.

Durante todo o estudo, pretendeu-se analisar qual a prática clínica real no sistema de saúde português, no tratamento destas cinco doenças que apresentam uma grande prevalência na nossa população. Contudo, não podemos esquecer que, apenas nos cingimos a dois anos de terapêutica e que dar continuidade a um estudo deste carácter, permite-nos perceber de forma mais detalhada e certa quais os padrões de prescrição e, de que forma, se têm vindo a notar alterações nestes mesmos. Apenas estudos com um maior horizonte temporal, nos permitem tirar conclusões sobre evoluções de consumo. Assim, com um período de dois anos o que se estabeleceu foi uma comparação direta entre 2016 e 2017, tentando-se entender de que forma é que essas alterações podem ser aproveitadas para incrementar melhorias no sistema de saúde e, até mesmo para perceber diferenças nos padrões de prescrição.

Um dos pontos a ser realçado no que diz respeito à prescrição deste tipo de medicamentos, é que se verificaram diferenças constantes nos padrões de prescrição entre os doentes que frequentam os serviços públicos e os serviços privados. Existe uma clara tendência do sistema público para prescrever determinado medicamento, e do sistema privado para prescrever um outro diferente. Não se consegue arranjar uma explicação que justifique estas diferenças, apenas se pode afirmar que, as opiniões não são assim tão consensuais entre as diferentes entidades prescritoras. Outra possível explicação, surge baseada nas diferenças inerentes aos doentes que frequentam o serviço público e o serviço privado, podendo ser eles a causa desta divergência. Um outro aspeto que poderia revelar-se interessante neste âmbito, seria que o procedimento de registo aquando a dispensa, nos permitisse obter uma informação mais detalhada acerca do medicamento prescrito, ou seja, trata-se ou não de um medicamento biossimilar? Nesta perspetiva, poderíamos tentar perceber se as razões que levam a estas diferenças de premdem com razões económicas, bem como entender a sensibilidade dos diferentes sistemas relativamente a este conceito de biossimilaridade.

Uma outra perspetiva poderá ter a ver com a falta de profissionais qualificados. Talvez, se existisse um sistema implementado que garantisse que a quantidade de profissionais não diferia de um sistema para o outro, fosse possível equilibrar as diferenças sentidas entre a quantidade de doentes que frequenta o público e o privado. Com a promoção de um panorama mais equilibrado, chegaríamos a um ponto de maior vantagem para os doentes e conseqüentemente para o sistema de saúde em Portugal. Um ponto de partida vantajoso seria, desde logo, a maior rapidez no diagnóstico definitivo para estes doentes, uma vez que, durante todo o processo de pesquisa, notou-se que existe uma certa dificuldade no diagnóstico de algumas destas doenças. E, atrasos no diagnóstico, podem claramente comprometer a eficácia de determinado tratamento.

É uma situação onde só podemos sair beneficiados, na medida em que, ao termos um diagnóstico definitivo mais rápido, podem ser instituídas medidas no tratamento da condição do doente mais cedo e assim também terapias mais efetivas. De certa forma, estamos a poupar recursos em saúde ao instituímos a terapia correta o mais cedo possível, impedindo comorbilidades e outras despesas indiretas que possam estar associadas.

Uma outra vertente que eventualmente pode ser explorada no futuro, são os encargos reais com estes medicamentos. Qual a evolução da despesa? Contudo, uma das limitações da base de dados que serviu como suporte para a realização do presente estudo, é que não tem

discriminada a informação necessária para tal, uma vez que, seria imprescindível termos dados que referissem que se trata de um medicamento de referência ou de um biossimilar.

Se avaliarmos numa vertente mais detalhada, verificamos que o consumo destes medicamentos para o tratamento destas doenças, sugerem alguma utilização “*off-label*” dos mesmos. Assim, do ponto de vista científico, seria interessante avaliar o que motiva os médicos a prescreverem estes medicamentos para além das indicações para os quais estão aprovados. Desta forma, podia-se chegar a um consenso mais uniforme desta utilização e, quem sabe, instituir novas políticas que facilitem o acesso do doente a determinada terapia.

Tendo em conta a natureza do presente estudo, seria interessante dar uma continuidade temporal, mantendo observações detalhadas a nível geográfico e, permitindo assim a existência de dados sobre os padrões de consumo e suas tendências, comparações externas e internas, sendo uma das fontes de informação para testar hipóteses farmacoepidemiológicas ou até mesmo, sendo uma das bases para a tomada de decisões, com o objetivo de produzir correções racionais a nível da política do medicamento.

Bibliografia

- AHN, Christine S. *et al.* - **Cost Effectiveness of Biologic Therapies for Plaque Psoriasis.** 14:(2013) 315-326. doi: 10.1007/s40257-013-0030-z
- AITKEN, Murray - **Delivering on the Potential of Biosimilar Medicines.** Disponível em: <https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/institute-reports/delivering-on-the-potential-of-biosimilar-medicines.pdf>
- ALETAHA, Daniel; SMOLEN, Josef S. - **Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis - A Review.** Journal of the American Medical Association. 320:13 (2018) 1360-1372. doi: 10.1001/jama.2018.13103
- ARAÚJO, Filipe C.; GONÇALVES, João; FONSECA, João Eurico - **Pharmacoeconomics of Biosimilars: What Is There to Gain from Them?** Current Rheumatology Reports. . ISSN 1523-3774. 18:50 (2016). doi: 10.1007/s11926-016-0601-0
- ARCY, Emma D.; MOYNIHAN, Ray - **Can the Relationship between Doctors and Drug Companies Ever Be a Healthy One?** PLOS Medicine. 6:7 (2009). doi: 10.1371/journal.pmed.1000075
- Lei n.º 56/79 de 15 de Setembro.** D.R. n.º 214/1979, Série I (1979-09-15) p. 2357-2363. Disponível em: https://dre.pt/web/guest/pesquisa/-/search/369864/details/normal?p_p_auth=DvxLwm8a
- Lei n.º 48/90.** D.R. n.º 195/1990, Série I (1990-08-24) p. 3452-3459. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/574127>
- ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA DA PSORÍASE - PSO Portugal [Acedido a 7 de maio de 2019]. Disponível em: http://www.psoportugal.pt/live/page_reader.php?p=302&t=VGlwb3M=
- BARCELOS, Filipe - **Instituto Português de Reumatologia** [Em linha] [Acedido a 15 de março de 2019]. Disponível em: <http://www.ipr.pt/index.aspx?p=MenuPage&MenuId=168>
- BARUT, Kenan *et al.* - **Juvenile Idiopathic Arthritis.** The Balkan Medical Journal. 34:(2017) 90-101. doi: 10.4274/balkanmedj.2017.0111
- BLAIR, Hannah A.; DEEKS, Emma D. - **Abatacept: A Review in Rheumatoid Arthritis.** Drugs. ISSN 1179-1950. (2017). doi: 10.1007/s40265-017-0775-4

BRANCO, Jaime C. *et al.* - **Rede nacional de especialidade hospitalar e de referenciação de Reumatologia.** (2015) p. 1-36

BRITISH ASSOCIATION OF DERMATOLOGISTS - **Guidelines for biologic therapy for psoriasis.** April (2017)

CABRAL, Manuel Villaverde; SILVA, Pedro Alcântara Da - **A Adesão à Terapêutica em Portugal.** 1ª Edição. ISBN 9789726712572

CONSTANTINO, Conceição *et al.* - **Medicamentos Biológicos e Biossimilares: Descontinuidades no Sistema de Farmacovigilância em Portugal.** Revista Científica da Ordem dos Médicos. (2017) p. 205-212

COVIC, Adrian *et al.* - **Biosimilars and biopharmaceuticals: What the nephrologists need to know - A position paper by the ERA-EDTA Council.** Nephrology Dialysis Transplantation. ISSN 09310509. 23:12 (2008) 3731-3737. doi: 10.1093/ndt/gfn519

Norma n.º 010/2014, 23/07/2014 atualizada a 29/07/2014. Disponível em: https://www.dgs.pt/departamento-da-qualidade-na-saude/ficheiros-anexos/norma_-_centro-prescritor-de-agentes-biologicos-pdf.aspx

DRANITSARIS, George; AMIR, Eitan; DORWARD, Kristine - **Biosimilars of Biological Drug Therapies Regulatory , Clinical and Commercial Considerations.** 71:12 (2011) 1527-1536

DUARTE, C. *et al.* - **Portuguese recommendations for the use of biological therapies in patients with rheumatoid arthritis – 2016 update.** 42:(2017) 112-126

EXARCHOU, Sofia *et al.* - **The prevalence of clinically diagnosed ankylosing spondylitis and its clinical manifestations: a nationwide register study.** Arthritis Research & Therapy. 17:118 (2015) 1-9. doi: 10.1186/s13075-015-0627-0

FERNANDES, João Pedro; GONÇALVES, João - **Segurança e Eficácia Clínica na Substituição de Medicamentos biossimilares: Avaliação Crítica da Bibliografia.** Revista Portuguesa de Farmacoterapia. 7:(2015) 7-27

FONSECA, João Eurico *et al.* - **The Portuguese Society of Rheumatology position paper on the use of biosimilars.** 39:(2014) 60-71

GIANCANE, Gabriella *et al.* - **Juvenile Idiopathic Arthritis : Diagnosis and Treatment.** Rheumatology and Therapy. (2016). doi: 10.1007/s40744-016-0040-4.

GOSSEC, L. *et al.* - **European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update.** *Journal of Clinical Epidemiology.* 75:(2016) 499-510. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208337

HAUSTEIN, Robert *et al.* - **Saving money in the European healthcare systems with biosimilars.** *GaBI Journal.* 1:3-4 (2012) 120–126

INFARMED, I. P. - **O INFARMED em 2017.** Lisboa, 2017. [Acedido a 3 de abril de 2019]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/1269448/O+Infarmed+em+2017/a8a08166-90b7-49d3-ae56-bf08ad3f8675>

JERÓNIMO, Ana Sofia Roxo - **O que é que médicos e farmacêuticos sabem sobre o sistema de preços e comparticipação de medicamentos em Portugal?** - Faculdade de Economia da Universidade de Coimbra, 2011. Tese de Mestrado

KNEZEVIC, Ivana; GRIFFITHS, Elwyn - **WHO standards for biotherapeutics , including biosimilars: an example of the evaluation of complex biological products.** (2017) 1–12. doi: 10.1111/nyas.13434

LEARDINI, Gianni; RIGON, Chiara - **The impact of the profile of biologics on treatment costs.** *Autoimmunity Reviews.* 12:(2013) 842-847. doi: 10.1016/j.autrev.2012.11.011

LIU, Ya-Fei *et al.* - **Etanercept in the treatment of ankylosing spondylitis: A systematic review and meta-analysis.** *Experimental and Therapeutic Medicine.* 8:(2014) 1585-1592. doi: 10.3892/etm.2014.1974

MACHADO, PM *et al.* - **Portuguese recommendations for the use of biological therapies in patients with axial spondyloarthritis – 2016 update.** 43:(2018) 52-61

MARTINS, J. *et al.* - **Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde para Portugal (SiNATS) – Criar o futuro** [Acedido a 29 de janeiro de 2019]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/1963929/SiNATS/4f9df178-482b-4f37-a15a-02041b4d3c48>

MEASE, P. - **A short history of biological therapy for psoriatic arthritis.** *Clinical and Experimental Rheumatology.* 33:(2015) S104-S108

MEASE, Philip J.; ARMSTRONG, April W. - **Managing Patients with Psoriatic Disease : The Diagnosis and Pharmacologic Treatment of Psoriatic Arthritis in Patients with Psoriasis**. Drugs. (2014). doi: 10.1007/s40265-014-0191-y

MEHTA, Jay; PESSLER, Frank - **Manual MSD**. 2017. [Acedido a 7 de maio de 2019]. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-pt/profissional/pediatria/artrite-idiopática-juvenil/artrite-idiopática-juvenil-aij>

MENG, Y. *et al.* - **Systematic review and meta-analysis of ustekinumab for moderate to severe psoriasis**. Clinical and Experimental Dermatology. 39:(2014) 696-707. doi: 10.1111/ced.12390

Despacho n.º 18419/2010. D.R. 2.ª série - N.º 239 -13 de Dezembro de 2010. Disponível em: https://www.dgs.pt/departamento-da-qualidade-na-saude/ficheiros-anexos/agentes-biologicos-_despacho-n-18419_2010-de-2-de-dezembro-pdf.aspx

Decreto-Lei n.º 48-A/2010. D.R. 1.ª Série - N.º. 93/2010 - 1º Suplemento (2010-05–13) p. 1654-(2) a 1654-(15). Disponível em : <https://data.dre.pt/eli/dec-lei/48-a/2010/05/13/p/dre/pt/html>

MODESTO, C. *et al.* - **Incidence and prevalence of juvenile idiopathic arthritis in Catalonia (Spain)**. Scandinavian Journal of Rheumatology. 39:8 (2010) 472-479. doi: 10.3109/03009741003742722

MOORKENS, Evelien; VULTO, Arnold G.; *et al.* - **Policies for biosimilar uptake in Europe: An overview**. PLOS ONE. 12:12 (2017) 1-17. doi: 10.1371/journal.pone.0190147

MOORKENS, Evelien; MEUWISSEN, Nicolas; *et al.* - **The Market of Biopharmaceutical Medicines: A Snapshot of a Diverse Industrial Landscape**. Frontiers in Pharmacology. 8:(2017). doi: 10.3389/fphar.2017.00314

OECD AND EUROPEAN OBSERVATORY ON HEALTH SYSTEMS AND POLICIES - **Portugal: Perfil de Saúde do País 2017**. [S.l.] : OECD, 2017 [Acedido a 3 de abril de 2019]. Disponível em: <https://doi.org/10.1787/9789264285385-pt>

OLIVEIRA, Patrique Santos - **O sistema de comparticipação de medicamentos em Portugal** - Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, 2014. Tese de Mestrado. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10316/31905>

OPRIS-BELINSKI, Daniela *et al.* - Impact of adalimumab on clinical outcomes, healthcare resource utilization, and sick leave in patients with ankylosing spondylitis: an observational study from ve Central and Eastern European countries. **Drugs In Context**. 7:212556 (2018) 8-15. doi: 10.7573/dic.212556

PAPP, Kim A. *et al.* - **Efficacy and safety of ustekinumab , a human interleukin-12/23 monoclonal antibody , in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised , double-blind , placebo-controlled trial (PHOENIX 2)**. The Lancet. 371:(2008) 1675-1684

PARISI, Rosa *et al.* - **Global Epidemiology of Psoriasis: A Systematic Review of Incidence and Prevalence**. Journal of Investigative Dermatology. ISSN 0022-202X. 133:2 (2013) 377-385. doi: 10.1038/jid.2012.339

PERERA, Klaus - **Global and local Pharma distribution - trends and challenges**. [Acedido a 21 de janeiro de 2019]. Disponível em : http://www.groquifar.pt/divisao/documentos/df/quinteesims-11-30_klaus_perera_div_farmaceutica.pdf

PINTO, Gabriela Marques; FILIPE, Paulo - **Normas de Boa Prática para o Tratamento da Psoríase em Placas em Idade Não Pediátrica com Biológicos**. Revista Científica da Ordem dos Médicos. 25:2 (2012) 125-141

PORTELA, Maria Da Conceição Constantino *et al.* - **Biological Therapy Biologicals and biosimilars: safety issues in Europe**. Expert Opinion on Biological Therapy. ISSN 1471-2598. 01:51 (2017) 1-7. doi: 10.1080/14712598.2017.1330409

PORTELA, Maria Da Conceição Constantino; FERNANDES, Adalberto Campos - **Medicines Compliance and Reimbursement Level in Portugal**. Health Services Research and Managerial Epidemiology. (2015). doi: 10.1177/23333392815601972

PRINZ, J. C.; PUIG, L.; GIROLOMONI, G. - **Treatment of psoriasis with etanercept : the typical patient profile**. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 30:(2016) 1092-1099. doi: 10.1111/jdv.13662

RAYCHAUDHURI, Siba P. *et al.* - **Management of psoriatic arthritis: Early diagnosis, monitoring of disease severity and cutting edge therapies**. Journal of Autoimmunity. ISSN 0896-8411. (2016) 1-17. doi: 10.1016/j.jaut.2016.10.009

REDAÇÃO NEWS FARMA - **News Farma**. 2013. [Acedido a 28 de janeiro de 2019]. Disponível em: <https://www.newsfarma.pt/artigos/37-medicamentos-biologicos-o-que-sao-e-quais-os-seus-beneficios.html>

RENCZ, F. *et al.* - **Use of biologics for psoriasis in Central and Eastern European countries**. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 29:(2015) 2222–2230. doi: 10.1111/jdv.13222

REUMA CENSUS - **Estudo Epidemiológico das Doenças Reumáticas em Portugal** - [Acedido a 16 de agosto de 2019]. Disponível em: http://www.reumacensus.org/pdf/quadriptico_resultados_epireumapt.pdf

RITCHLIN, Christopher T.; COLBERT, Robert A.; GLADMAN, Dafna D. - **Psoriatic Arthritis**. The new england journal of medicine. 376:10 (2017) 957-970. doi: 10.1056/NEJMra1505557

SANTOS, Helena - **Instituto Português de Reumatologia** - [Acedido a 15 de março de 2019]. Disponível em: <http://www.ipr.pt/index.aspx?p=MenuPage&MenuId=174>

SANTOS, Maria José *et al.* - **Portuguese recommendations for the use of biological therapies in children and adolescents with Juvenile Idiopathic Arthritis - December 2011 update**. 37:(2012) 23-43

Portaria n.º 48/2016. D.R. 1.ª Série - N.º 57/2016 - (2016-03-22) p. 912-914. Disponível em: <https://data.dre.pt/eli/port/48/2016/03/22/p/dre/pt/html>

SCOTT, David L.; WOLFE, Frederick; HUIZINGA, Tom W. J. - **Rheumatoid arthritis**. The Lancet. ISSN 0140-6736. 376:9746 (2010) 1094-1108. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60826-4

SCOTT, Lesley J. - **Tocilizumab : A Review in Rheumatoid Arthritis**. Drugs. ISSN 1179-1950. (2017). doi: 10.1007/s40265-017-0829-7

SMITH, Judith A. - **Update on Ankylosing Spondylitis: Current Concepts in Pathogenesis**. Current Allergy and Asthma Reports. 15:489 (2014). doi: 10.1007/s11882-014-0489-6

SNS - **Comparticipação de medicamentos** - [Acedido a 21 de janeiro de 2019]. Disponível em: <https://www.sns.gov.pt/sns-saude-mais/medicamentos-2/>

SPR - **Sociedade Portuguesa de Reumatologia** - [Acedido a 8 de janeiro de 2019]. Disponível em: <http://www.spreumatologia.pt/doencas/artrite-reumatoide/que-consequencias-pode-ter-/171>

SPR - **Sociedade Portuguesa de Reumatologia** - [Acedido a 7 de maio de 2019]. Disponível em: <https://www.spreamatologia.pt/doencas/artrites-idiopaticas-juvenis/o-que-e-/236>

SUGIHARA, Takahiko; HARIGAI, Masayoshi - **Targeting Low Disease Activity in Elderly-Onset Rheumatoid Arthritis: Current and Future Roles of Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs**. *Drugs & Aging*. ISSN 1179-1969. 33:2 (2016) 97-107. doi: 10.1007/s40266-015-0341-2

THAÇI, Diamant *et al.* - **Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR , a randomized controlled trial**. *Journal of the American Academy of Dermatology*. (2015) 1-10. doi: 10.1016/j.jaad.2015.05.013

TRIFIRÒ, Gianluca; MARCIANÒ, Ilaria; INGRASCIOTTA, Ylenia - **Interchangeability of biosimilar and biological reference product: updated regulatory positions and pre- and post-marketing evidence**. *Expert Opinion on Biological Therapy*. ISSN 1471-2598. 01:03 (2018) 1-7. doi: 10.1080/14712598.2018.1410134

UNGAR, Wendy J. *et al.* - **The use of biologic response modifiers in polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: A systematic review**. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. ISSN 0049-0172. 42:6 (2013) 597-618. doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.10.006

VANAKI, Negar *et al.* - **Role of innate immune system in the pathogenesis of ankylosing spondylitis**. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. ISSN 0753-3322. 105:April (2018) 130–143. doi: 10.1016/j.biopha.2018.05.097

VIEIRA-SOUSA, Elsa *et al.* - **Portuguese recommendations for the use of biological therapies in patients with psoriatic arthritis – 2015 update**. 40:(2015) 275-290

WANG, Jie; WANG, Yow-Ming C.; AHN, Hae-Young - **Biological Products for the Treatment of Psoriasis: Therapeutic Targets, Pharmacodynamics and Disease-Drug-Drug Interaction Implications**. *The AAPS Journal*. 16:5 (2014) 938–947. doi: 10.1208/s12248-014-9637-0

WHO - **Access to new medicines in Europe: technical review of policy initiatives and opportunities for collaboration and research**. Disponível em: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21793en/s21793en.pdf>.

ZHAO, Sizheng; MYSLER, Eduardo; MOOTS, Robert J. - **Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis**. Future Medicine. (2018)