Revista de Ciências
Farmacêuticas
Básica e Aplicada
Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences

Rev Ciênc Farm Básica Apl., 2014;35(2):251-256
ISSN 1808-4532

Perfil de pacientes com artrite reumatoide em uso de inibidores do Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF-α), cadastrados no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica de Pernambuco, Brasil

Fernando Zanghelini[1]; José de Arimatea Rocha Filho[2]; André Santos da Silva[3*]; Suely Lins Galdino[4]

[1] Farmacêutico do Centro Pernambucano de Informações sobre Medicamentos (CPEIM), Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica da Universidade Federal de Pernambuco - PPGIT/UFPE, Brasil.
[2] Superintendência de Assistência Farmacêutica da Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco - SES/PE, Brasil.
[3] Professor da Universidade Federal do Vale do São Francisco - UNIVASF, Brasil.
[4] Professora da Universidade Federal de Pernambuco - UFPE. Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica da UFPE, Brasil.

RESUMO

Em Pernambuco, por meio de financiamento federal do Ministério da Saúde, a Secretaria Estadual de Saúde, provê, ao tratamento da Artrite Reumatóide (AR), os medicamentos anti-TNF-α (adalimumabe, etanercepte e infliximabe), cujas linhas de cuidados estão definidas em Protocolos Clínicos de Diretrizes Terapêuticas. O estudo objetivou descrever o perfil demográfico e clínico dos pacientes com AR em uso de anti-TNF-α cadastrados no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) em Pernambuco. Realizou-se um estudo transversal com a coleta de dados de pacientes cadastrados no Sistema Informatizado de Gerenciamento e Acompanhamento de Medicamentos do CEAF. Com mês e ano base em setembro de 2012, foram consideradas para análise a idade, gênero, Classificação Internacional da Doença diagnosticada, anti-TNF-α dispensado e município de residência. Considerando 525 pacientes com AR que utilizam anti-TNF-α, 384 (73%) eram mulheres. O Etanercepte (57%) apresentou maior número de prescrições, seguido do Adalimumabe (37%) e Infliximabe (11%). Segundo o local de residência, a I Gerência Regional de Saúde apresentou maior prevalência de pacientes com AR. O estudo possibilitou descrever o perfil dos pacientes que utilizam anti-TNF-α no tratamento da AR. Essas informações podem subsidiar tomadas de decisões, contribuir na melhoria da gestão da Assistência Farmacêutica e de políticas públicas em saúde.

Palavras-Chave: Artrite Reumatoide. Assistência Farmacêutica. Sistema Único de Saúde. Condutas Terapêuticas. Políticas de Saúde. Componente Especializado.

Autor correspondente: André Santos da Silva - Colegiado de Ciências Farmacêuticas. Universidade Federal do Vale do São Francisco - UNIVASF. Avenida José de Sá Maniçoba, S/N, Petrolina-PE, Brasil. CEP 56.304-205. Telefone: (87) 2101-6862. E-mail: andre.santoss@univasf.edu.br

INTRODUÇÃO

Considerada como uma das maiores conquistas sociais brasileira, a Constituição Federal de 1988 consagrou a saúde como direito de todos e dever do Estado, garantida mediante políticas sociais e econômicas que visam à redução do risco de doença e de outros agravos, possibilitando o acesso universal e igualitário às ações e serviços para promoção, proteção e recuperação (Brasil, 1988). Alicerçada nesta Constituição e na Lei Orgânica da Saúde nº 8.080, de 1990, surge o Sistema Único de Saúde (SUS), resultante de uma política social e universalista. Desta forma, oficializou-se e definiu os princípios éticos do SUS, doutrinados pela universalidade, equidade e integralidade nas ações e serviços de saúde, além dos princípios organizacionais e operativos da descentralização, regionalização, hierarquização e participação dos cidadãos, a fim de garantir o acesso aos medicamentos para a população (Brasil, 1990).

Diante da necessidade de assegurar e ampliar o acesso da população aos serviços de saúde, incluindo acesso aos medicamentos no âmbito do SUS, o Ministério da Saúde (MS), no uso de suas atribuições, em 26 de novembro de 2009, regulamentou a Portaria no 2.891, aprovando o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), cujas linhas de cuidados estão definidas em Protocolos Clínicos de Diretrizes Terapêuticas (PCDT) (Brasil, 2009).

Dentre os problemas de saúde atendidos pelo CEAF, destacamos para estudo a artrite reumatoide (AR), uma doença inflamatória crônica, de caráter autoimune, caracterizada por dor e edema, que acomete predominantemente as articulações periféricas de forma progressiva, que, em longo prazo, está associada à morbidade e mortalidade (Conaghan et al., 1999).

Embora apresente baixa prevalência no Brasil, sendo estimada em 0,46% da população (Senna et al., 2004), a AR é uma doença que apresenta diversas consequências econômicas. A interrupção das atividades laborais é apenas uma parte do quadro da deficiência resultante da AR. Quando não tratada de forma adequada e em tempo hábil, pode ocasionar significativo impacto socioeconômico e sobre a qualidade de vida do paciente (Kojima et al., 2009).

A introdução da terapia biológica, utilizando anticitocinas do tipo inibidores do Fator de Necrose Tumoral alfa (anti-TNF-α), como o adalimumabe (ADA) (Keystone et al., 2004), etanercepte (ETA) (Klareskog et al., 2004), infliximabe (IFX) (Maini et al., 1999), tem tido um considerável impacto no tratamento da AR, retardando a progressão da inflamação crônica e destruição das articulações. Estes medicamentos são disponibilizados em Pernambuco, por meio de financiamento do MS, a Secretaria Estadual de Saúde (SES/PE).

Tendo suas atividades focadas no gerenciamento do ciclo da Assistência Farmacêutica, a Superintendência de Assistência Farmacêutica de Pernambuco (SAF/PE) é responsável pela programação, aquisição, recebimento, armazenamento e distribuição dos medicamentos pertencentes ao elenco do CEAF às Unidades Farmacêuticas da SES/PE. As Unidades Farmacêuticas estão distribuídas geograficamente entre as 12 Gerências Regionais de Saúde (GERES) e são responsáveis pela dispensação dos medicamentos especializados aos pacientes residentes em Pernambuco.

Em 2003, os recursos gastos pelo Programa de Medicamentos Excepcionais foram na ordem de R$ 516 milhões. Em 2006, os gastos ultrapassaram R$1,3 bilhões, perfazendo um aumento de 159% no período, tornando-se um dos grandes componentes no aumento dos gastos com medicamentos do MS (Vieira, 2009).

Diante dos crescentes aportes financeiros destinados ao CEAF para aquisição de medicamentos, torna-se oportuno a realização de estudos que avaliem esse componente e possam contribuir para uma melhor compreensão do perfil dos seus pacientes, da utilização de medicamentos e dos seus gastos relacionados. Informações sobre o perfil do uso de serviços de saúde são essenciais para que respostas às demandas por este serviço reflitam em decisões equânimes e de forma eficaz, em relação à alocação de recursos.

Neste contexto, este trabalho foi realizado com o objetivo de delinear o perfil demográfico, clínico e tipo de anti-TNF-α dispensado para o tratamento de pacientes com AR, cadastrados no CEAF em Pernambuco tendo como base os dados do Sistema Informatizado de Gerenciamento e Acompanhamento de Medicamentos do CEAF (SISMEDEX) da Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco.

MATERIAL E MÉTODOS

Para determinar o aspecto demográfico (idade, gênero, local de procedência) e clínico (tipo de inibidores de TNF-α utilizado e o CID) dos pacientes com AR em Pernambuco, foi realizado um estudo transversal com coleta de dados utilizando o SISMEDEX, no mês e ano base na data corrente, setembro de 2012.

Os dados foram coletados por meio da busca por pacientes em uso de inibidor de TNF-α (adalimumabe, etanercepte e infliximabe), em acordo com o PCDT para tratamento da AR. Para análise dos dados, foram considerados os pacientes diagnosticados de acordo com o Código Internacional de Doenças como portadores de: M05.0 – Síndrome de Felty; M05.1 – Doença reumatoide do pulmão; M05.2 – Vasculite reumatoide; M05.3 – Artrite reumatoide com comprometimento de outros órgãos ou sistemas; M05.8 – Outras artrites reumatoides soropositivas; M06.0 – Artrite reumatoide soronegativas; M06.8 – Outras artrites reumatoides e M08.0 – Artrite reumatoide juvenil.

Objetivando analisar a rede assistencial existente e sua potencialidade realizou-se uma correlação entre o total de habitantes da GERES, número de pacientes com AR em uso de anti-TNF-α e a disponibilidade de médicos reumatologistas por GERES. Para esta análise foram utilizados dados obtidos através da consulta ao cadastro de profissionais, disponibilizada por meio do Cadastro Nacional de Estabelecimento de Saúde (CNES) e o número de habitantes para o estado de Pernambuco em 2010, disponibilizado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.

RESULTADOS

Segundo os dados do último censo de 2010, realizado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), o estado de Pernambuco possui 8.796.448 habitantes, distribuídos em 185 municípios (IBGE, 2010). Após análise da base de dados do SISMEDEX, foram identificados 1.653 pacientes com AR cadastrados no CEAF da SES/PE, correspondendo a 0,02% da população do estado.

Dos pacientes com AR identificados, 525 utilizaram anti-TNF-α, dos quais 384 (73%) foram mulheres e 141 (27%) homens. A idade dos pacientes variou entre 4 a 87 anos, com uma média de 46 ± 17 anos. Conforme apresentado na Figura 1, os indivíduos com idade entre 51 e 60 anos constituíram o maior grupo de pacientes (27%) cadastrados e, destes, 80% eram mulheres.

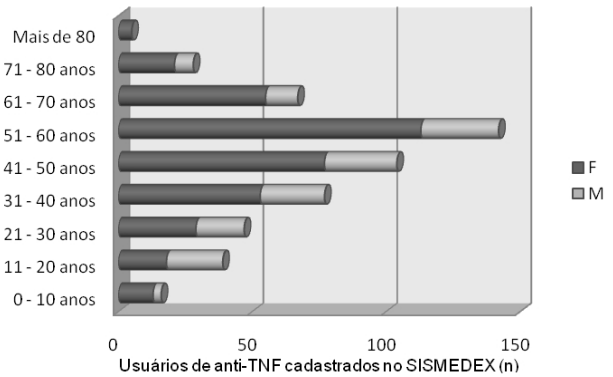

Figura 1 - Distribuição dos pacientes com AR em uso de anti-TNF-α por gênero e faixa etária em Pernambuco, 2012. (n=525)

Nos 525 pacientes com AR em uso de anti-TNF-α cadastrados no SISMEDEX, observou-se predominantemente a utilização de etanercepte, conforme distribuição apresentada na Figura 2.

Conforme apresentado na Figura 3, 47% dos pacientes foram diagnosticados com o CID M05.8, relacionado ao pior prognóstico da doença.

De acordo com a Figura 4, a distribuição dos pacientes, segundo local de residência por GERES, mostra que a maioria (74,29%), reside na I Gerência Regional de Saúde (I GERES), que abriga grande parte dos municípios da Região Metropolitana do Recife (RMR). Pela proximidade com a RMR a IV e II GERES abrigam, respectivamente, 7,62% e 5,71% dos pacientes com AR que fazem uso de anti-TNF-α.

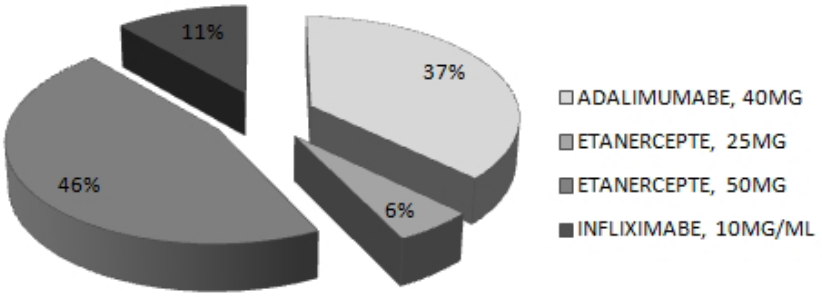

Figura 2 - Distribuição de pacientes com AR por tipo de anti-TNF-α utilizado em Pernambuco, 2012. (n=525)

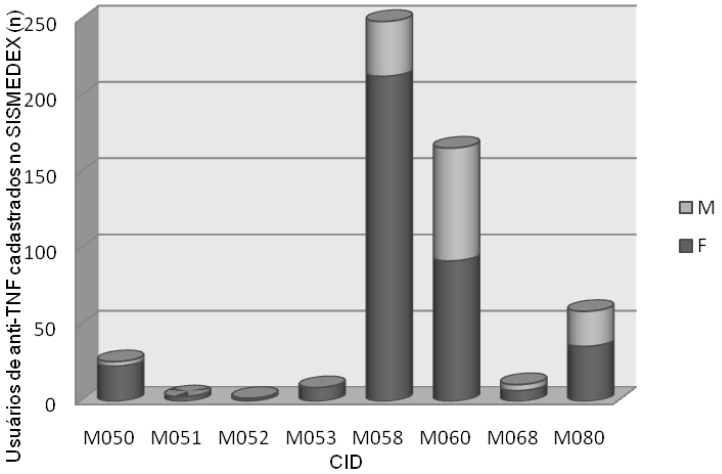

Figura 3 - Relação entre CID, gênero e o número de pacientes com AR em uso de anti-TNF-α em Pernambuco, 2012. (n=525)

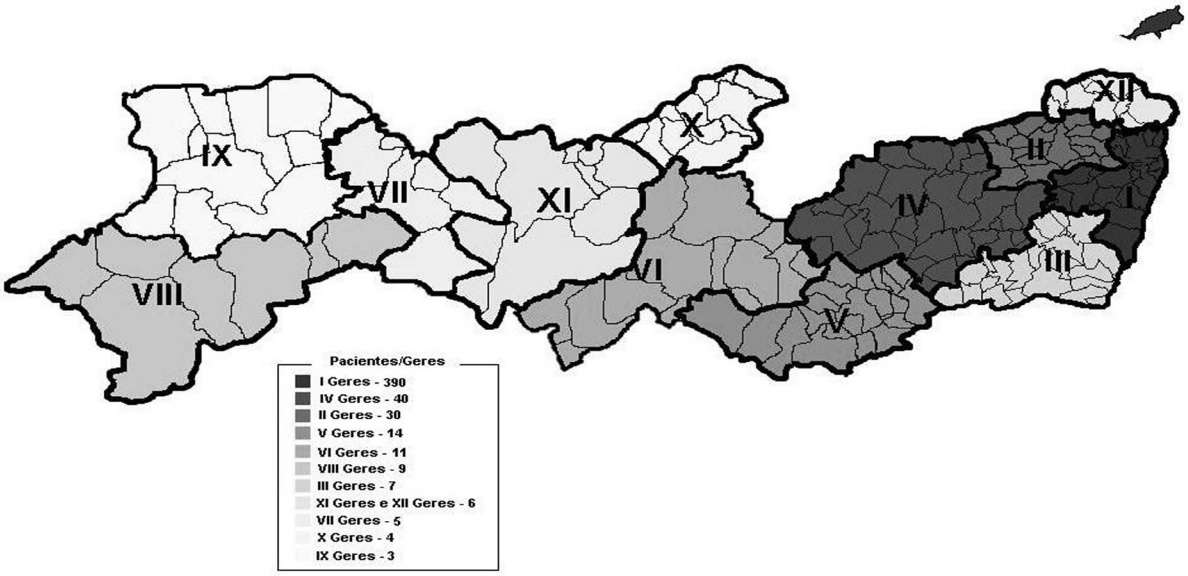

Figura 4 - Distribuição segundo local de residência dos pacientes com AR em uso de anti-TNF-α por GERES, mapa do estado de Pernambuco, 2012.

Analisando os dados através da Tabela 1 abaixo, é possível observar que a correlação entre o número de paciente com AR em uso de anti-TNF-α e o total de habitantes por GERES versus a disponibilidade de médicos reumatologistas na rede assistencial existente, na RMR concentra-se um maior número de profissionais com uma discreta quantidade localizada na VIII GERES.

No estudo, observou-se uma menor quantidade de pacientes em uso de infliximabe (11%), quando comparado a outros anti-TNF-α. Um dos possíveis motivos desta diferença pode ser a predileção dos médicos prescritores por anti-TNF-α de aplicação subcutânea (adalimumabe e etanercepte) ao invés da via intravenosa (infliximabe), por conta da maior facilidade no uso e comodidade aos pacientes.

Tabela 1 – Número e proporção per capita de pacientes com AR em uso de anti-TNF-α e médicos reumatologistas cadastrados no CNES, segundo as GERES, Pernambuco, 2012.

Gerência Regional de Saúde – GERES	Número de pacientes com AR em uso de anti-TNF-α	% de pacientes com AR em uso de anti-TNF-α per capita	Número de reumatologistas cadastrados no CNES	% de reumatologistas per capita	População GERES (IBGE 2010)
I Geres	390	0,010%	76	0,0020%	**3.895.325**
II Geres	30	0,005%	2	0,0003%	**572.816**
III Geres	7	0,001%	1	0,0002%	**583.230**
IV Geres	40	0,003%	3	0,0002%	**1.241.570**
V Geres	14	0,003%	3	0,0006%	**502.973**
VI Geres	11	0,003%	1	0,0003%	**383.210**
VII Geres	5	0,004%	0	0,0000%	**138.692**
VIII Geres	9	0,002%	5	0,0011%	**434.835**
IX Geres	3	0,001%	0	0,0000%	**327.885**
X Geres	4	0,002%	1	0,0006%	**180.804**
XI Geres	6	0,003%	0	0,0000%	**223.898**
XII Geres	6	0,002%	0	0,0000%	**302.770**

DISCUSSÃO

O TNF-α é uma citocina pró-inflamatória dominante na AR e chave para o início da complexa cascata inflamatória. Sivalingam et al. (2007) verificaram que níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6, IL-8, IL-18 e TNF-α) estão significativamente mais elevados em pacientes com AR quando comparados ao grupo controle. Estudos têm demonstrado que o uso de anticitocina como os anti-TNF-α no tratamento da AR proporciona um considerável impacto, retardando a progressão da inflamação crônica e a destruição das articulações (Wong et al., 2008). Embora a doença possa ter início em qualquer idade, uma maior incidência é apresentada entre as mulheres adultas com idade superior aos 40 anos (Englund et al., 2010). Apesar da possível demanda reprimida de pacientes com AR que não procuram assistência no SUS, nossos dados, corroboram com a literatura pelo perfil da própria doença, pois 66% foram pacientes com faixa etária superior aos 40 anos de idade e destes 52% mulheres.

Dos 1.653 pacientes com AR cadastrados na Secretaria Estadual de Saúde em Pernambuco, 525 (31,7%) utilizavam os inibidores de TNF-α em seu tratamento. Os demais 1.128 pacientes com AR estavam em uso de Medicamentos Modificadores do Curso da Doença (MMCD), tais como: agentes antimaláricos (cloroquina e hidroxicloroquina); sulfassalazina; metotrexato; leflunomida; e ciclosporina, uma vez que não estavam no estágio avançado da doença.

Embora a relação entre o Fator Reumatoide (FR) positivo e a patogênese da AR não esteja bem elucidada, ambos estão intimamente relacionados. O FR não desencadeia o processo inflamatório da AR, mas atua na perpetuação e amplificação da inflamação. A presença de níveis elevados de FR está relacionada a manifestações extra-articulares (Turesson et al., 2000), cujo impacto na qualidade e expectativa de vida do paciente é significativo (Turesson & Matteson, 2009). A presença do FR positivo entre os pacientes avaliados ficou evidenciada pelo percentual de pacientes diagnosticados com CID M05.8 (47%). A ocorrência de manifestações extra-articulares não foi considerada em nossa análise.

Os dados apresentados na Figura 1 demonstram que o avanço da idade e indivíduos do gênero feminino são características mais comumente associadas à maior utilização de serviços de saúde, coerentemente com o que é apresentado em outros estudos (Capilheira & Santos, 2006; Travassos et al., 2002; Mendoza-Sassi & Béria, 2001). A maior utilização dos serviços de saúde pelas mulheres se explica pelo próprio perfil das doenças e também pela forma diferente de como estas percebem suas necessidades de saúde e por apresentarem um maior número de doenças crônicas do que os homens (Lima-Costa & Loyola Filho, 2008; Verbrugge, 1989).

O perfil demográfico, segundo o local de residência dos pacientes avaliados, foi diferente entre as regiões do estado de Pernambuco. A maior concentração de pacientes com AR atendidos pelo CEAF pertenceu a I GERES

(0,010%), por outro lado, a III e a IX GERES apresentam as menores concentrações de pacientes atendidos (0,001%). Desta forma, sugere-se que regiões mais desenvolvidas apresentam maiores taxas de utilização de serviços em comparação com as menos desenvolvidas. Neste sentido, observa-se uma semelhança ao trabalho de Travassos e colaboradores (2006), uma vez que o acesso aos serviços de saúde é fortemente influenciado por questões de condição social e local onde residem essas pessoas.

Este resultado infere-se pelo baixo número de reumatologistas disponíveis nos serviços de saúde das GERES. Corroborando com o estudo de Cavalcanti (2010) que cita como barreiras para o tratamento da AR, além do baixo número de médicos, a dificuldade de acesso da população aos medicamentos e a demora no agendamento de consultas.

Observou-se que na GERES VIII (sertão Pernambucano) houve uma porcentagem per capita de reumatologistas (0,0011%) maior que na maioria das outras GERES não pertencentes à região metropolitana. Isso se deve ao fato desta GERES estar localizado no município de Petrolina, que devido à situação atual de rápido desenvolvimento local destaca-se como um diferencial na região.

O elevado custo dos medicamentos especializados pode ser considerado como uma importante barreira de acesso e uso desses produtos no tratamento terapêutico. Deste modo, é de extrema importância a articulação entre as esferas governamentais na busca por soluções a exemplo da criação do CEAF, garantindo e permitindo acesso aos medicamentos por meio de serviços públicos de saúde.

O estudo possibilitou descrever o perfil dos pacientes que utilizam anti-TNF-α no tratamento da AR no estado de Pernambuco e, desta forma, fornecendo informações que possam subsidiar tomadas de decisões, bem como no planejamento da oferta de medicamentos pelo SUS, contribuindo com a melhora das políticas públicas de saúde e melhoria na qualidade da assistência prestada aos pacientes.

O estudo também gerou perspectivas para novos trabalhos, incluindo análises na área da economia da saúde, realizando avaliações de custo-efetividade e de qualidade de vida dos pacientes com AR em uso de anticitocinas.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Superintendência de Assistência Farmacêutica da Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco por ter possibilitado e apoiado à pesquisa, assim como aos funcionários e farmacêuticos dessa Unidade. Ainda, em especial, gostaríamos de agradecer a professora Suely Lins Galdino (*in memoriam*), que ficará marcada em nossas lembranças pelo seu exemplo de entusiasmo, de trabalho e sua capacidade de agregar pessoas em torno de seus projetos coletivos, contagiando a todos com o seu ideal.

ABSTRACT

Profile of patients with rheumatoid arthritis under treatment with inhibitors of tumor necrosis factor alpha (TNF-α) enrolled in the Specialized Program for Pharmaceutical Services of Pernambuco State (Brazil)

In Pernambuco, with federal funding from the Brazilian Ministry of Health, the State Department of Health provides the anti-TNF-α drugs (adalimumab, etanercept and infliximab) for the treatment of rheumatoid arthritis (RA), as set out in a Clinical Protocol of Therapeutic Guidelines. The aim of the study was to describe the demographic and clinical profile of RA patients treated with anti-TNF-α drugs enrolled in the Specialized Program for Pharmaceutical Services (CEAF) in Pernambuco. A cross-sectional study was performed by collecting patient data recorded in the Computerized System for Management and Monitoring of Drugs of the CEAF, for the base month and year, September 2012. The data analyzed were age, gender, International Classification of Diagnosed Disease, anti-TNF-α dispensed and city of residence. Out of 525 RA patients taking anti-TNF-α, 384 (73%) were women. Etanercept (57%) was in the highest number of prescriptions, followed by adalimumab (37%) and infliximab (11%). According to their home addresses, Health Management Region I had the highest prevalence of patients with RA in Pernambuco. The study enabled the profile of patients treated for RA with anti-TNF-α to be described. This information may help decision making and contribute to improving the management of Pharmaceutical Services and public health policies.

Keywords: Rheumatoid Arthritis. Pharmaceutical Services. Unified Health System. Therapeutical Approaches. Health Policy. Specialized Component.

REFERÊNCIAS

Brasil. Constituição da República Federativa do Brasil. Diário Oficial da União, 1988.

Brasil. Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização dos serviços correspondentes, e dá outras providências. Diário Oficial da União, 1990.

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.981 - Aprova o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. Diário Oficial da União, 2009.

Capilheira MF, Santos IS. Fatores individuais associados à utilização de consultas médicas por adultos. Rev Saúde Pública. 2006;40(3):436-43.

Cavalcanti FS. Management of rheumatoid diseases: the Brazilian perspective. Rheumatol. (Oxford). 2010;49(12):2231-2.

Conaghan PG, Green MJ, Emery P. Established rheumatoid arthritis. Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol. 1999;13(4):561-75.

Englund M, Jöud A, Geborek P, Felson DT, Jacobsson LT, Petersson IF. Prevalence and incidence of rheumatoid arthritis in southern Sweden 2008 and their relation to prescribed biologics. Reumatol. (Oxford). 2010;49:1563-9.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo demográfico 2010.[citado 2012 Sept 24] Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/estadosat/perfil.php?sigla=pe>.

Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y, Teoh LS, Fischkoff SA, Chartash EK. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. Arthritis Rheum. 2004;50(5):1400-11.

Klareskog L, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomized controlled trial. Lancet. 2004;363(9410):675-81.

Kojima M et al. Depression, inflammation, and pain in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2009;61(8):1018–24.

Lima-Costa MF, Loyola Filho AI. Fatores associados ao uso e à satisfação com os serviços de saúde entre usuários do Sistema Único de Saúde na região metropolitana de Belo Horizonte, Estado de Minas Gerais, Brasil. Epidemiol Serv Saúde. 2008;17(4):247-57.

Maini R, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. Lancet. 1999;354(9194):1932-9.

Mendoza-Sassi R, Béria JU. Utilización de los servicios de salud: una revisión sistemática sobre los factores relacionados. Cad Saúde Pública. 2001;17(4):819-32.

Senna ER, De Barros AL, Silva EO, Costa IF, Pereira LV, Ciconelli RM, Ferraz MB. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. J. Rheumatol. 2004;31(3):594–7.

Sivalingam SP, Thumboo J, Vasoo S, Thio ST, Tse C, Fong KY. In vivo pro- and anti-inflammatory cytokines in normal e patients with rheumatoid arthritis. Ann Acad Med Singapore. 2007;36(2):96-9.

Travassos C, Oliveira EXG, Viacava F. Desigualdades geográficas e sociais no acesso aos serviços de saúde no Brasil: 1998 e 2003. Cienc Saúde Coletiva. 2006;11(4):975-86.

Travassos C, Viacava F, Pinheiro R, Brito A. Utilização dos serviços de saúde no Brasil: gênero, características familiares e condição social. Rev Panam Salud Públ. 2002;11(5-6):365-73.

Turesson C, Jacobsson L, Bergström U, Truedsson L, Sturfelt G. Predictors of extra articular disease manifestations in rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol. 2000;29(6):358-64.

Turesson C, Matteson EL. Vasculitis in rheumatoid arthritis. Curr Opin Rheumatol. 2009; 21(1):35-40.

Verbrugge LM. The Twain meet: empirial explanations of sex differences in health and mortality. J Health Soc Behav. 1989;30(3):282-304.

Vieira FS. Gasto do Ministério da Saúde com medicamentos: tendência dos programas de 2002 a 2007. Rev Saúde Pública. 2009;43(4):674-81.

Wong M, Ziring D, Korin Y, Desai S, Kim S, Lin J, Gjertson D, Braun J, Reed E, Singh RR. TNF-α blockade in human diseases: mechanisms and future directions. Clin Immunol. 2008; 126(2):121-36.

Recebido em 02 de janeiro de 2013.

Aceito em 07 de maio de 2013.