UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA

Utilização de Medicamentos Biológicos Biossimilares e Originadores na Artrite Reumatoide no Brasil: construção de base relacional e análise de persistência de uso

ROBERTO EDUARDO SCHNEIDERS

Orientador: Prof. Dr. SOTERO SERRATE MENGUE

Porto Alegre, agosto de 2025

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA

Utilização de Medicamentos Biológicos Biossimilares e Originadores na Artrite Reumatoide no Brasil: construção de base relacional e análise de persistência de uso

ROBERTO EDUARDO SCHNEIDERS

Orientador: Prof.Dr. Sotero Serrate Mengue

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de doutor em Epidemiologia.

Porto Alegre, Brasil.

2025

CIP - Catalogação na Publicação

Schneiders, Roberto Eduardo
Utilização de Medicamentos Biológicos Biossimilares e Originadores na Artrite Reumatoide no Brasil: construção de base relacional e análise de persistência de uso / Roberto Eduardo Schneiders. -- 2025.
275 f.
Orientador: Sotero Serrate Mengue.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Porto Alegre, BR-RS, 2025.

1. Farmacoepidemiologia. 2. Adesão ao Medicamento. 3. Artrite Reumatoide. 4. Medicamentos Biossimilares. 5. Sistemas de Informação em Saúde. I. Mengue, Sotero Serrate, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

ROBERTO EDUARDO SCHNEIDERS

Utilização de Medicamentos Biológicos Biossimilares e Originadores na Artrite Reumatoide no Brasil: construção de base relacional e análise de persistência de uso

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de doutor em Epidemiologia

Aprovado em: 27 de agosto de 2025.

BANCA EXAMINADORA

_____

Prof. Dr. Ivan Ricardo Zimmermann
Universidade de Brasília

_____

Profª Draª Mareni Rocha Farias
Universidade Federal de Santa Catarina

_____

Profª Draª Tatiane da Silva Dal Pizzol
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

A vida não se trata do que o mundo lhe reserva,
mas do que você traz ao mundo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, à minha família, base de tudo o que sou e do que me tornei. Ao meu **avô, prof. Osvaldo Geib**, cuja trajetória me inspirou a nunca cessar o aprendizado. Ao meu **pai Derli** (*in memoriam*), que mostrou que o verdadeiro conhecimento nasce também da experiência, da vivência e da sabedoria que não cabe apenas nos livros. À minha **mãe Astrid**, minha primeira professora, que me ajudou a compreender o. À minha **irmã Aline** (*in memoriam*), cuja presença espiritual permanece comigo.

À minha **esposa Charleni**, meu porto seguro, pelo incentivo constante e serenidade que sustentaram esta jornada. Ao meu **filho Lucas**, que precisou aprender a lidar com as ausências do pai durante esta caminhada e que, justamente por isso, torna-se, todos os dias, minha maior fonte de inspiração e propósito.

Sou profundamente grato ao meu orientador, **Prof. Sotero**, pela generosidade intelectual e pelo aprendizado que extrapola esta tese, ensinando-me modos estruturados de analisar a vida profissional e pessoal. São ensinamentos que ultrapassam as páginas desta tese e que levo comigo como parte do que sou e do que produzo.

Registro igualmente meu agradecimento ao **Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia (PPGEpi)** pela compreensão diante dos desafios profissionais vividos durante este período — da pandemia de COVID-19 à reestruturação do CEAF no Ministério da Saúde — e por permitir conciliar, na medida do possível, as responsabilidades acadêmicas e institucionais.

Agradeço também aos membros da banca, **prof. Ivan, Mareni e Tatiane**, pela leitura atenta, pelas contribuições e pela generosidade em compartilhar seu tempo e experiência.

Agradeço, ainda, aos amigos que caminharam ao meu lado nesta jornada e que, de diferentes formas, ofereceram apoio, leveza e parceria, em especial, a **Andreia Fontanella, Gabriela Bandeira e Agnes Gossenheimer**. A convivência de vocês fez diferença nos dias mais desafiadores.

A todos vocês, meu sincero muito obrigado. Esta conquista também lhes pertence.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 14
2. REVISÃO DE LITERATURA 18
2.1 Artrite Reumatoide 18
2.1.1 Tratamento da Artrite Reumatoide 21
2.2 Componente Especializado da Assistência Farmacêutica 25
2.3 Medicamentos Biológicos e biossimilares 30
2.3.1 Conceito 30
2.3.2 Intercambialidade 32
2.3.3 Disponibilidade de biossimilares para AR no SUS 34
2.4 Adesão a medicamentos 38
2.5 Aspectos conceituais e desafios da pesquisa farmacoepidemiológica 44
3. OBJETIVOS 48
3.1 Objetivo Geral 48
3.2 Objetivos Específicos 48
4. PERCURSO METODOLÓGICO 49
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 63
6. ARTIGO 1 73
7. ARTIGO 2 97
8. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS 133
APÊNDICE 1: Principais sintaxes do SPSS para construção do Artigo 1 143
APÊNDICE 2: Sintaxe no R para construção do Artigo 2 185

ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APAC	Autorização de Procedimentos Ambulatoriais
APAC-M	APAC-Medicamentos
AR	Artrite Reumatoide
ATC	*Anatomical Therapeutic Chemical*
BEM-SUS	Base de Dados para Estudos de Utilização de Medicamentos do SUS
CEAF	Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
CID-10	10ª Revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde
CNES	Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde
CNS	Cartão Nacional de Saúde
DATASUS	Departamento de Informação e Informática do Sistema Único de Saúde
DP	Desvio Padrão
EUM	Estudos de Utilização de Medicamentos
HR	*Hazard Ratios* (Razão de Risco)
IC95%	Intervalos de Confiança de 95%
IIQ	Intervalo Interquartil
IL-1	Interleucina-1
IL-6	Interleucina-6
LME	Laudo de Solicitação de Medicamentos do CEAF
MMCD	Medicamentos Modificadores do Curso da Doença
MPR	*Medication Possession Ratio*
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
PA	Produção Ambulatorial
PCDT	Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
PDC	*Proportion of Days Covered*
PDP	Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
SES	Secretaria Estadual de Saúde

SIA-SUS	Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS
SIH-SUS	Sistema de Informações Hospitalares
SPSS	*Statistical Package for the Social Sciences*
SUS	Sistema Único de Saúde
TNF-α	Fator de Necrose Tumoral Alfa

RESUMO

A introdução de medicamentos biossimilares para artrite reumatoide (AR) no Sistema Único de Saúde (SUS) busca ampliar o acesso e a sustentabilidade do sistema, oferecendo eficácia e segurança comparáveis aos originadores, a menor custo. No entanto, a adoção plena de medicamentos biossimilares enfrenta barreiras, como a escassez de dados nacionais em condições reais, incertezas de prescritores e pacientes e limitações no acesso a bases públicas. Diante deste cenário, a presente Tese teve o duplo objetivo de, primeiramente, desenvolver um percurso metodológico inovador para a criação de uma base de dados relacional para estudos de utilização de medicamentos no SUS e, a partir dela, analisar e comparar a adesão e a persistência de uso entre medicamentos biológicos originadores e biossimilares para AR no SUS. Para a construção da base, foram integrados e tratados 5.991 arquivos públicos do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA-SUS), de 2013 a 2022, superando as limitações de fragmentação e ausência de variáveis nos sistemas originais. O relacionamento determinístico dos dados de Produção Ambulatorial e APAC-Medicamentos resultou em uma base robusta, demonstrando a viabilidade e a importância de integrar diferentes fontes de dados para estudos de utilização de medicamentos no Brasil. A partir desta base, realizou-se um estudo de coorte retrospectivo com pacientes adultos com diagnóstico de AR, iniciando o tratamento com adalimumabe, etanercepte ou infliximabe. As coortes foram definidas a partir da data de introdução de cada biossimilar, excluindo-se usuários prévios de outros anti-TNF. A persistência foi avaliada pela curva de sobrevida de Kaplan-Meier (descontinuação = falha de retirada por três meses) e a adesão pela Taxa de Posse de Medicação (MPR $\geq$ 80%). Os resultados revelaram um desempenho misto entre as moléculas e uma baixa adesão em longo prazo. O infliximabe demonstrou a melhor performance, com taxas de adesão em 24 meses superiores a 58% para originador e biossimilar. Em contraste, a adesão ao etanercepte foi de apenas 5,9% (originador) e 15,4% (biossimilar), embora o biossimilar tenha apresentado persistência consistentemente superior. Em contraste, o adalimumabe apresentou persistênc superior ao originador em 12 meses, porém com uma queda drástica da adesão do originador e biossimilares em 24 meses (adesão entre 2,9% e 10,0%). Espera-se que os achados deste estudo forneçam evidências robustas para subsidiar decisões clínicas e políticas de saúde, otimizando o manejo da AR e fortalecendo a farmacoepidemiologia no país.

Palavras-chave: Sistemas de Informação em Saúde, Uso de Medicamentos, Adesão ao Medicamento, Medicamentos Biossimilares, Artrite Reumatoide, Farmacoepidemiologia.

ABSTRACT

The introduction of biosimilar medicines for rheumatoid arthritis (RA) into the Brazilian Unified Health System (SUS) seeks to expand access and promote sustainability, offering comparable efficacy and safety to originators at a lower cost. However, full adoption still faces barriers, including the scarcity of national real-world data, uncertainties among prescribers and patients, and limitations in accessing public databases. In this context, the present thesis has a dual objective: first, to develop an innovative methodological framework for creating a relational database for drug utilization studies within SUS, and second, to analyze and compare adherence and persistence between originator and biosimilar biologics for RA in the SUS. To construct the database, 5,991 public files from the SUS Outpatient Information System (SIA-SUS), covering the period from 2013 to 2022, were integrated and processed, overcoming fragmentation and missing variables in the original systems. The deterministic linkage of Outpatient Production and APAC-medications data resulted in a robust database, demonstrating the feasibility and importance of integrating different data sources for drug utilization studies in Brazil. Based on this database, a retrospective cohort study was conducted, including adult patients diagnosed with RA who initiated treatment with adalimumab, etanercept, or infliximab. Cohorts were defined according to the introduction date of each biosimilar, excluding individuals who had previously used other anti-TNF agents. Persistence was assessed using Kaplan-Meier survival curves (discontinuation = failure to refill for three months), while adherence was measured by the Medication Possession Ratio (MPR $\geq$ 80%). The results revealed mixed performance across molecules and generally low long-term adherence. Infliximab showed the best outcomes, with adherence rates at 24 months exceeding 58% for both originator and biosimilar. In contrast, adherence for etanercept was only 5.9% (originator) and 15.4% (biosimilar), although the biosimilar demonstrated consistently higher persistence. In contrast, the originator adalimumab showed superior persistence at 12 months; however,

sharp decline was observed for all its formulations at 24 months (adherence between 2.9% and 10.0%). These findings are expected to provide robust evidence to support clinical and policy decision-making, optimize RA management, and strengthen pharmacoepidemiological research in Brazil.

Key Words: Health Information Systems; Drug Utilization; Medication Adherence; Biosimilar Pharmaceuticals; Arthritis, Rheumatoid; Pharmacoepidemiology

APRESENTAÇÃO

Este trabalho consiste na tese de doutorado intitulada “Utilização de Medicamentos Biológicos Biossimilares e Originadores na Artrite Reumatoide no Brasil: construção de base relacional e análise de persistência de uso e de troca de tratamento”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em 27 de agosto de 2025. O trabalho é apresentado em três partes, na ordem que segue:

1. Introdução e Revisão da Literatura;
2. Objetivos e Percurso metodológico;
3. Artigo 1 - Base Relacional para Estudos de Utilização de Medicamentos (EUM) no Brasil: Análise e Integração de Dados Ambulatoriais. *Submetido à Revista Ciência e Saúde Coletiva e aprovado. Encontra-se no prelo;*
4. Artigo 2 – Persistência e adesão aos medicamentos biológicos e biossimilares para artrite reumatoide no SUS brasileiro: estudo de coorte baseado em dados administrativos. A ser submetido para a Revista *Frontiers in Public Health;*
5. Conclusões e Considerações Finais.

1. INTRODUÇÃO

A AR é uma doença inflamatória crônica autoimune que afeta cerca de 0,45% a 1% da população mundial, com prevalência semelhante no Brasil. Caracterizada por inflamação persistente e simétrica das articulações sinoviais, a AR pode levar à destruição progressiva da cartilagem e do osso subjacente, resultando em dor intensa, limitação funcional e incapacidade (England et al, 2023; Brasil, 2021; Fernandes et al, 2011; El-Gabalawy et al, 2010). No Brasil, os gastos federais com medicamentos para AR são elevados, com destaque para os medicamentos biológicos, que representaram mais de R$ 1,5 bilhão entre 2012 e 2017 (Mega; Silva, 2023).

O tratamento da AR evoluiu significativamente nas últimas décadas, passando de abordagens sintomáticas para estratégias terapêuticas dirigidas a alvos imunológicos específicos. Os medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD), tanto sintéticos quanto biológicos, desempenham um papel central na gestão da doença. Entre eles, os MMCD biológicos introduzidos no início dos anos 2000 representam um marco no manejo da AR ao atuar diretamente sobre alvos imunológicos específicos. No entanto, o alto custo desses medicamentos representa um desafio para a sustentabilidade dos sistemas de saúde, especialmente no contexto do SUS (Oliveira et al, 2023; Neto; Souza; Andrade, 2022; Brasil, 2021).

Neste cenário, os medicamentos biossimilares surgem como uma alternativa que aumenta a sustentabilidade do sistema. Essa categoria de medicamentos replica a eficácia e segurança dos biológicos originadores a um custo inferior. No Brasil, os biossimilares para AR começaram a ser disponibilizados no SUS em 2019 e estão padronizados no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) (Brasil, 2024; Brasil, 2019a). Apesar das vantagens econômicas, o uso racional desses medicamentos exige atenção

regulatória e vigilância pós-comercialização para garantir sua eficácia e segurança (Guerra; Silva; Carnut, 2023; Gomes et al, 2016).

Embora os biossimilares representem uma oportunidade significativa para ampliar o acesso ao tratamento da AR no Brasil, estudos sobre sua utilização permanecem escassos (Guerra, Silva, Carnut, 2023). Em particular, há uma carência de dados relacionados à persistência de uso desses medicamentos e às taxas de troca (*switch*) entre biológicos originadores e biossimilares. A persistência terapêutica é fundamental para o sucesso do tratamento da AR, pois interrupções ou trocas frequentes podem comprometer os resultados clínicos. Além disso, fatores como barreiras regionais de acesso, indisponibilidade de medicamentos e o efeito nocebo podem influenciar negativamente a adesão ao tratamento (Santos et al, 2018; Wiens et al, 2012).

Neste aspecto, a farmacoepidemiologia oferece ferramentas valiosas para investigar a utilização de biossimilares em condições reais de vida (Zureik; Cuenot; Begaud, 2023; Moore; Blin; Droz, 2019; Montastruc et al; 2019). Diante desse panorama, esta tese propõe analisar a adesão ao tratamento com medicamentos biossimilares para AR no Brasil, comparando-a com a de originadores, e investigar os padrões de persistência e troca terapêutica no SUS.

Para alcance desse objetivo, foi necessário a busca de dados que possuíssem as informações necessárias. No Brasil, as bases de dados do SUS representam uma fonte rica de informações para este estudo, considerando seu amplo alcance territorial, cobertura universal e caráter longitudinal (Junior et al; 2018; Pires, 2011). Entretanto, a utilização dessas bases em pesquisas farmacoepidemiológicas enfrenta importantes barreiras estruturais e técnicas, como a fragmentação dos sistemas, ausência de identificadores únicos entre os bancos de dados, campos incompletos, codificação inconsistente de medicamentos e eventos adversos, e subnotificação das informações clínicas (Leal et al, 2022; Coeli et al; 2021; Martins et al, 2018).

A construção de uma base relacional que permita analisar a persistência de uso e as

trocas terapêuticas é essencial para preencher essas lacunas. Tal abordagem fornece resultados importantes sobre os padrões de utilização dos biossimilares no Brasil, além de identificar barreiras que comprometem sua implementação eficaz. Também há carência de informações sobre o perfil de pacientes que utilizam biossimilares no Brasil, bem como sobre os padrões de troca entre originadores e biossimilares e seus possíveis impactos na adesão ao tratamento, que podem ser melhor compreendidos a partir da utilização dessa base(Kim; Gavura, 2024; Kumar et al, 2024; Leache, 2022; Barbier et al, 2020; Trifirò et al, 2018). Assim, foi necessário construir um percurso metodológico que permitiu analisar estudos de utilização de medicamentos no SUS a partir de dados públicos, superando as limitações das bases de dados existentes e estabelecendo parâmetros para futuras investigações farmacoepidemiológicas no país. Esse esforço metodológico representa, por si só, uma contribuição relevante para o campo da farmacoepidemiologia no Brasil, possibilitando a geração de evidências que podem orientar decisões clínicas, regulatórias e de gestão relacionadas à utilização de biossimilares no SUS.

Além do mais, estudos indicam que reumatologistas brasileiros demonstram maior relutância em prescrever biossimilares quando comparados a profissionais de outros países. As justificativas mais frequentes incluem a ausência de dados locais de mundo real, falta de familiaridade com os dados de segurança e eficácia, preocupações com imunogenicidade e receio de aumento da atividade da doença em pacientes já estabilizados com biológicos originadores (Narayanan, 2014). Do lado dos pacientes, observa-se relutância em trocar o medicamento originador pelo biossimilar, especialmente quando a substituição é motivada por razões não clínicas (Cobilinschi et al, 2019; Waller et al, 2017) . O efeito nocebo - fenômeno pelo qual expectativas negativas influenciam os resultados do tratamento - também constitui uma barreira significativa à adoção de biossimilares (Neto; Nunes; Vargas, 2019).

Desta forma, este estudo busca contribuir para o entendimento do impacto dos biossimilares na prática clínica brasileira por meio da análise da persistência terapêutica e das

trocas entre medicamentos biológicos originadores e biossimilares. Ao abordar essas questões críticas, espera-se fornecer evidências que orientem decisões clínicas e políticas públicas mais eficazes e sustentáveis no manejo da AR no Brasil.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Artrite Reumatoide

A AR é uma doença inflamatória crônica autoimune de natureza sistêmica, de etiologia ainda desconhecida, caracterizada por inflamação persistente e simétrica das articulações sinoviais, o que leva à destruição progressiva e irreversível da cartilagem e do osso subjacente. Pacientes com AR frequentemente apresentam sintomas debilitantes, como dor articular intensa, edema articular, rigidez matinal prolongada e progressiva limitação funcional (England et al, 2023; Brasil, 2021; Fernandes et al, 2011).

A destruição progressiva das articulações leva à redução da mobilidade e da autonomia, resultando, em muitos casos, na incapacidade para o trabalho ou na realização de atividades cotidianas. Estudo realizado por Oliveira Júnior et al (2015) de pacientes com AR e pior funcionalidade basal, mas acesso ao tratamento público no Brasil, apresentaram maiores ganhos na qualidade de vida após o início do tratamento com medicamentos biológicos, o que evidencia a importância da intervenção oportuna.

Além do comprometimento articular, a AR está associada a manifestações extra-articulares, incluindo doença cardiovascular precoce, fibrose pulmonar e osteoporose — condições que elevam a morbidade e aumentam a utilização dos serviços de saúde (Brasil, 2021). Essas manifestações reforçam a necessidade de abordagens terapêuticas integradas e oportunas (Wu, 2022).

Embora sua causa exata seja desconhecida, acredita-se que a manifestação da doença resulte da interação entre predisposição genética (principalmente a presença de alelos HLA-

DR4 e HLA-DR1) e fatores ambientais, como o tabagismo. Esses aspectos etiológicos e clínicos são aprofundados pela análise de seus mecanismos fisiopatológicos (Neto; Souza; Andrade, 2022).

O processo fisiopatológico central da AR envolve a ativação desregulada de células T CD4+, macrófagos e células B, que promovem a produção exacerbada de citocinas pró-inflamatórias como o fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), interleucina-1 (IL-1) e interleucina-6 (IL-6). Tais citocinas desencadeiam um processo inflamatório crônico, que por sua vez culmina em hiperplasia do tecido sinovial, o qual afeta diretamente as cartilagens e os ossos. Estudos mais recentes também demonstraram o papel da citrulinização de proteínas mediada por enzimas do tipo peptidil arginina deiminase. A compreensão desses mecanismos contribuiu significativamente para a evolução das opções terapêuticas direcionadas (Neto; Souza; Andrade, 2022; Brasil, 2021).

O reconhecimento desses mecanismos imunológicos na manifestação da AR contribuiu não apenas para a ampliação do conhecimento sobre a fisiopatologia da AR, mas também impulsionou o desenvolvimento de terapias-alvo inovadoras. Esses agentes biológicos, desenhados para interferir especificamente nas vias patogênicas que sustentam a doença, ofereceram perspectivas promissoras nos desfechos clínicos e na qualidade de vida de indivíduos acometidos por essa condição. Tais avanços terapêuticos se tornaram especialmente relevantes diante do impacto sistêmico e socioeconômico da doença (Gao; Zhang; Liu, 2024; Ding, 2023; Neto; Souza; Andrade, 2022).

Regiões com maior densidade de reumatologistas tendem a oferecer melhor acesso ao diagnóstico precoce e a terapias de maior complexidade, incluindo os medicamentos biológicos. Em municípios com mais de 500 mil habitantes, observou-se maior proporção de pacientes tratados com biofármacos, além de taxas superiores de adesão aos regimes terapêuticos (Oliveira et al, 2023). Contudo, a escassez de dados epidemiológicos atualizados

em áreas remotas e menos urbanizadas limita a generalização dessas estimativas e impõe desafios relevantes ao planejamento e na implementação eficiente de políticas públicas de saúde.

A AR afeta aproximadamente 0,5% a 1% da população mundial, sendo as maiores taxas de prevalência observadas em países da América do Norte e da Europa Ocidental. Trata-se de uma condição que acomete predominantemente mulheres, com uma razão mulher-homem estimada entre 2:1 e 3:1 e cuja incidência atinge seu pico entre a terceira e a quinta décadas de vida (El-Gabalawy; Guenther; Bernstein, 2010). No Brasil, foi encontrada uma prevalência de 0,46% da população (Brasil, 2021). Dados provenientes do SUS indicam que a maioria dos pacientes tratados na rede pública é composta por mulheres com mais de 50 anos de idade, perfil semelhante aos dados encontrados em outros países (Birck, 2023). Entretanto, a escassez de unidades especializadas em reumatologia, a baixa disponibilidade de profissionais, e problemas como transporte inadequado são fatores que afetam diretamente a precisão de tais dados (Junior et al, 2015).

O impacto econômico direto da AR no Brasil é expressivo. Estudo de custo-análise envolvendo 103 pacientes com AR grave atendidos por meio do CEAF em Florianópolis, em 2008, encontrou um custo direto médico total de R$ 2.045.596,55/ano, correspondendo a R$ 19.860,16 por paciente/ano. Do custo total, 90,8% foram para despesas com medicamentos, sendo que 79,3% dos custos com medicamentos ocorreram pelo setor público (Buendgens et al, 2013).

Gastos federais com medicamentos para AR entre 2008 e 2009 somaram mais de R$ 500 milhões, dos quais 88% se referem aos medicamentos biológicos (Schneiders, 2012). Entre 2012 e 2017, os gastos federais com MMCD de origem biológica para AR ultrapassaram R$ 1,5 bilhão, concentrando-se majoritariamente na aquisição de agentes anti-TNF, como adalimumabe e etanercepte (Mega; Silva, 2023). Dados mais recentes indicam que os gastos

com medicamentos biológicos continuam representando um impacto financeiro relevante: entre 2017 e 2021, as despesas atingiram R$ 1,2 bilhão (Moreira et al, 2024). Esses gastos evidenciam a pressão exercida sobre o orçamento público e reforça a necessidade de adoção de medicamentos eficientes, como os biossimilares. Nesse contexto, as decisões terapêuticas devem ser orientadas tanto por critérios clínicos quanto econômicos.

Para além dos custos diretos, a AR impõe um ônus indireto substancial, incluindo absenteísmo, aposentadoria precoce e perda de produtividade laboral. Um estudo de modelagem estimou que a ampliação do acesso a medicamentos biológicos no Brasil poderia gerar economias sociais de longo prazo, ao mitigar esses encargos indiretos (Tundia, 2016). Dessa forma, a justificativa econômica para a ampliação do acesso a terapias eficazes deve considerar não apenas o custo dos fármacos, mas também uma perspectiva mais ampla de saúde pública voltada à sustentabilidade do sistema.

2.1.1 Tratamento da Artrite Reumatoide

O tratamento da AR evoluiu de forma significativa nas últimas décadas, passando de abordagens sintomáticas para estratégias terapêuticas dirigidas a alvos imunológicos específicos. Atualmente, o padrão-ouro para o manejo da doença em fase inicial é a estratégia conhecida como "tratamento por alvo" *(treat-to-target*), que consiste na avaliação periódica da atividade da doença e no ajuste contínuo do regime terapêutico com o objetivo de alcançar remissão ou baixa atividade (Neto; Souza; Andrade, 2022; Brasil, 2021; Fraenkel et al, 2021). Essa abordagem tem como fundamento o uso racional e escalonado de MMCD sintéticos e biológicos.

As diretrizes de tratamento medicamentoso no âmbito do SUS preconiza o escalonamento em três etapas, as quais são consonantes com outras diretrizes internacionais (Smolen et al, 2022; Fraenkel et al, 2021). A primeira etapa envolve o uso de MMCD sintéticos, como metotrexato, hidroxicloroquina, leflunomida e sulfassalazina. Esses medicamentos atuam de forma não seletiva sobre a resposta imunológica e são amplamente disponíveis no mundo, sendo especialmente relevantes em contextos de países de baixa e média renda, como o Brasil. Dependendo da gravidade da doença e da resposta individual do paciente, troca-se o MMCD sintético, podendo ser utilizados em monoterapia ou em combinação. A introdução precoce e intensiva dessas terapias está associada à redução da progressão estrutural e à melhora dos desfechos clínicos. Em casos refratários, torna-se necessário o uso de terapias mais específicas (Smolen et al, 2023; Neto; Souza; Andrade, 2022; Brasil, 2021; Fraenkel et al, 2021).

Quando há a persistência da atividade da doença mesmo com uso de MMCD sintéticos, são preconizados um conjunto de medicamentos elencados na segunda etapa do tratamento, e que envolvem MMCD biológicos e MMCD sintéticos alvo-específicos, cuja escolha deve considerar fatores como comorbidades, preferências do paciente e as diretrizes terapêuticas estabelecidas pelo sistema de saúde (Smolen et al, 2023). Dentre os MMCD biológicos, há os medicamentos antifator de necrose tumoral - anti-TNF (certolizumabe pegol, golimumabe, infliximabe, etanercepte e adalimumabe) e os não anti-TNF (abatacepte, e tocilizumabe). Esses medicamentos possuem perfis de eficácia e segurança semelhantes, não havendo, em geral, predileção por uma alternativa frente às demais. Para os casos de pacientes já em tratamento com MMCD biológico e com resposta adequada, o uso do mesmo fármaco deve ser mantido, não sendo preconizada sua troca por outro. Já os MMCD sintéticos alvo-específicos (baricitinibe, tofacitinibe e upacitinibe) também podem ser utilizados no lugar do MMCD biológicos e possui como vantagens a possibilidade de ser usado por via oral e não

necessitar de refrigeração para armazenamento. O uso do rituximabe é restrito no caso de contraindicação absoluta a esses medicamentos (Brasil, 2021).

A terceira etapa envolve os mesmos medicamentos da segunda etapa com a diferença que é preconizado a troca por outro medicamento em caso de persistência da atividade da doença em caso de uso do primeiro MMCD biológico ou sintético alvo-específico (Brasil, 2021).

Introduzidos no início dos anos 2000, MMCD biológicos representaram um avanço expressivo no manejo da AR ao atuarem diretamente sobre alvos imunológicos específicos (Oliveira et al, 2023; Neto; Souza; Andrade, 2022).

A incorporação desses agentes à prática clínica teve impacto direto sobre o controle da doença e a qualidade de vida dos pacientes. No Brasil, a disponibilização no SUS é regulamentada pelos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Esse modelo estruturado de acesso proporcionou maior uniformidade no tratamento, mas também acentuou desigualdades regionais, principalmente em áreas com escassez de especialistas (Moreira et al, 2024; Mega; Silva, 2023; Brasil, 2021).

Apesar do aumento significativo do arsenal terapêutico no tratamento AR, são encontradas taxas relevantes de interrupção de tratamento e baixa adesão, associadas a fatores como barreiras regionais de acesso, indisponibilidade de medicamentos e medo de efeitos adversos, especialmente em relação a medicamentos injetáveis (Oliveira et al, 2023; Santos et al, 2019). Tais aspectos reforçam a importância da educação em saúde e do acompanhamento longitudinal. Desigualdades no acesso e variações nas práticas de prescrição agravam os desafios na utilização eficaz desses medicamentos. Estudos apontam heterogeneidade significativa na adoção e troca de MMCD biológicos entre os estados brasileiros. Diante desse panorama, é imprescindível a articulação entre gestores federais, estaduais e locais para

assegurar que o tratamento da AR seja efetivo, equitativo e sustentável em todo o território nacional (Guerra; Silca; Carnut, 2023; Wiens et al, 2012).

Uma alta adesão e persistência terapêuticas são fundamentais para o sucesso do tratamento. Evidências apontam que a troca (*switch*) entre MMCD biológicos é uma prática comum, motivada por perda de eficácia ou efeitos colaterais. Especificamente, abatacepte e tocilizumabe demonstraram melhores taxas de persistência em 12 meses em comparação a fármacos como certolizumabe e infliximabe. Tais resultados indicam a necessidade de individualizar o tratamento de acordo com o perfil clínico e as preferências do paciente (Santos et al, 2019).

Em revisão sistemática da literatura sobre o *switch* entre medicamentos biossimilares na AR e colite ulcerativa identificou que o uso da persistência do tratamento é um *proxy* útil na análise da eficácia ou segurança do tratamento, uma vez que em todos os estudos incluídos, a mudança ou interrupção do tratamento ocorreu de forma mais comum relacionada à perda da eficácia ou presença de eventos adversos. Tal estudo também identificou que o motivo mais comum da troca ou descontinuação do medicamento ocorreu pela perda da eficácia e o menos comum, pela preferência do paciente (Lutrop et al, 2020).

Em relação à troca de medicamentos no tratamento da AR, o crescente arsenal terapêutico resultou em um aumento nessas substituições. Anteriormente, os pacientes transitavam entre tratamentos com diferentes modos de ação –também conhecido como *swapping* – e entre diferentes medicamentos do mesmo modo de ação (também conhecido como *cycling*). Com a disponibilidade de biossimilares, um novo tipo de transição terapêutica foi introduzido: a transição entre diferentes marcas do mesmo medicamento. Espera-se que esse tipo de transição aumente ainda mais a taxa de troca, à medida que mais tratamentos biossimilares se tornam disponíveis para um número maior de pacientes. A partir de tal transição de uso para os biossimilares, projeta-se uma potencial economia de custos com sua

introdução, visto que são geralmente mais baratos do que os medicamentos originadores (Lutrop et al, 2020; Todoerti et al, 2018). Estudos realizados em outros países que analisaram a proporção de pacientes que retornaram ao medicamento originador após a troca do biossimilar variou de 1% a 26%, não sendo encontrados dados nacionais (Madenidou et al, 2019; De Cock et al, 2018).

A introdução dos biossimilares, medicamentos que replicam a eficácia e segurança dos MMCD biológicos de referência a um custo inferior, representa um marco na sustentabilidade do SUS. A entrada no mercado de versões biossimilares do adalimumabe, etanercepte e do infliximabe contribuíram na otimização dos recursos públicos (Mosegui et al, 2020). No entanto, o uso racional dessas alternativas exige atenção regulatória e vigilância pós-comercialização.

Os medicamentos biossimilares para AR iniciaram sua disponibilização no SUS a partir de 2019, com o etanercepte (Brasil, 2019a). Tais medicamentos estão padronizados na rede pública de saúde pelo CEAF.

2.2 Componente Especializado da Assistência Farmacêutica

O CEAF é uma estratégia de acesso a medicamentos no âmbito do SUS, caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticos publicados pelo Ministério da Saúde (MS). Os medicamentos que fazem parte das linhas de cuidado para as doenças contempladas neste Componente estão divididos em três grupos conforme características, responsabilidades e formas de organização distintas:

- Grupo 1: medicamentos sob responsabilidade de financiamento pelo MS, sendo dividido em:

- Grupo 1A: medicamentos com aquisição centralizada pelo MS e fornecidos às Secretarias de Saúde dos Estados e Distrito Federal, sendo delas a responsabilidade pela programação, armazenamento, distribuição e dispensação para tratamento das doenças contempladas no âmbito do CEAF;
- Grupo 1B: medicamentos financiados pelo MS mediante transferência de recursos financeiros para aquisição pelas Secretarias de Saúde dos Estados e Distrito Federal sendo delas a responsabilidade pela programação, armazenamento, distribuição e dispensação para tratamento das doenças contempladas no âmbito do CEAF;

- Grupo 2: medicamentos sob responsabilidade das Secretarias de Saúde dos Estados e do Distrito Federal pelo financiamento, aquisição, programação, armazenamento, distribuição e dispensação para tratamento das doenças contempladas no âmbito do CEAF; e
- Grupo 3: medicamentos sob responsabilidade das Secretarias de Saúde do Distrito Federal e dos Municípios para aquisição, programação, armazenamento, distribuição e dispensação e que está estabelecida em ato normativo específico que regulamenta o Componente Básico da Assistência Farmacêutica (Brasil, 2017a; Brasil, 2017b).

Os medicamentos do Grupo 1A são distribuídos trimestralmente aos Estados e Distrito Federal, de acordo com a necessidade informada pelas respectivas Secretarias Estaduais de Saúde. Assim, a SES deve manter os dados de consumo dos medicamentos atualizados e encaminhados ao MS no momento da programação trimestral desses medicamentos (Brasil, 2017a).

A operacionalização do CEAF ocorre de forma descentralizada e está estruturada dentro da rede do SUS, envolvendo instâncias estaduais e municipais. Assim, cabem às SES a coordenação dos processos, enquanto a dispensação dos medicamentos pode ocorrer em farmácias estaduais ou municipais. Essa descentralização permitiu maior capilarização do acesso, mas também trouxe desafios como infraestrutura deficiente, dificuldades de gestão local e desigualdades regionais não adequadas de medicamentos (Fatel et al, 2021; Rover et al, 2021).

A operacionalização do CEAF também envolve fluxos normativos, como a exigência de conformidade com PCDT definidos pelo MS, sendo essa uma condição essencial para a dispensação de medicamentos no âmbito do CEAF; embora barreiras como ausência de profissionais capacitados e falhas na triagem de documentos comprometam essa adesão em diversas unidades (Brasil, 2017a; Lima-Dellamora et al, 2017).

A organização dos serviços do CEAF, ancorada em PCDT e em etapas formais de autorização/renovação, ainda apresenta gargalos estruturais (infraestrutura insuficiente, qualificação do pessoal, filas em serviços centralizados etc.) e falhas de coordenação com a rede de atenção à saúde especializada, o que afeta o acesso e a continuidade do tratamento. Estudos qualitativos descrevem fluxos “aquém do esperado”, comunicação frágil entre atores, baixa capacidade de monitorar resultados clínicos e baixa implementação de serviços clínicos farmacêuticos. Quantitativamente, tempos prolongados entre a consulta e a primeira dispensação foram documentados e associam-se a menor persistência, indicando que atrasos processuais comprometem a manutenção do uso (Junior et al., 2022; Fatel et al, 2021; Rover et al, 2016; Lima-Dellamora et al, 2012).

A densidade populacional e a de médicos especialistas entre os estados também têm sido descritas como variáveis que interferem no acesso aos medicamentos do CEAF, devido à variação na disponibilidade de consultas médicas e de exames exigidos pelos PCDT em tempo oportuno. Embora os estudos não quantifiquem diretamente as densidades de especialistas, uma

inferência plausível, à luz das evidências, é que estados/regiões com maior concentração de população e de serviços especializados tendem a ofertar consultas e exames com mais regularidade, reduzindo etapas de autorização e favorecendo a persistência. Por outro lado, a concentração de prescrições em centros de especialidades esteve associada a tempos de espera maiores até a dispensação, o que reforça o papel da distribuição de especialistas como determinante do acesso e da continuidade (Junior et al, 2022; Rover et al, 2021; Silva et al, 2019). Nessa direção, a descentralização para farmácias municipais é vista como um mecanismo para mitigar os efeitos da concentração geográfica de especialistas sobre o acesso e a persistência no uso (Silva et al, 2023).

A solicitação de medicamentos ocorre pelo indivíduo, ou seu responsável, o qual encaminha uma cópia de documentos pessoais e laudos médicos que comprovem o diagnóstico e que não haja nenhuma contraindicação de uso do medicamento solicitado. Esses documentos são avaliados, tecnicamente, por profissionais da área da saúde quanto ao preenchimento dos critérios preconizados nos PCDT. Após o deferimento, há a autorização dessa solicitação, iniciando-se o processamento da Autorização de Procedimentos Ambulatoriais (APAC), e o indivíduo começa a receber seu medicamento. Todas as dispensações no CEAF devem ser informadas ao MS pelo Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA/SUS) cujo instrumento de registro para tal envio ocorre por meio da APAC. A APAC integra o SIA/SUS e é de caráter relevante na operacionalização dos procedimentos ambulatoriais que prescinde de autorização. Ao originar a APAC, são inseridas informações como código do estabelecimento de saúde solicitante, informações do paciente (número do cartão nacional de saúde, nome da mãe, endereço completo, município, data de nascimento, gênero) e dados do procedimento autorizado (quantidade de medicamento e doença que originou a solicitação, por meio da CID-10) (Brasil, 2017a; Brasil, 2009).

Cada procedimento é composto por uma série de atributos que designam as condições que devem ser preenchidas para que a APAC possa ser autorizada, como, por exemplo, a quantidade máxima de medicamento a ser fornecida e para qual código da CID-10. Os atributos são características inerentes a cada procedimento constante dessa tabela e estão relacionados com as qualificações dadas ao próprio procedimento, estabelecimento de saúde, usuário e a política de financiamento (Brasil, 2009). Em termos práticos, uma APAC autorizada significa que a União autorizou o faturamento daquele procedimento e que o Estado poderá executá-lo. Por outro lado, os custos de uma APAC não autorizada, se executada, recairão sobre os cofres da SES competente. Uma APAC compreende a dispensação de um medicamento para uma indicação, por um período de até três meses a um usuário. Assim, a competência de uma APAC é de até 3 meses, ou até 3 dispensações, sendo mandatório que o Estado envie ao MS, a cada mês de competência, a quantidade de unidades farmacológicas dispensadas ao usuário, podendo ajustar esta quantidade para zero quando não houver a efetiva dispensação (Brasil, 2009).

Apesar de todos os mecanismos de regulação do CEAF e seu alto impacto no SUS, não há dados precisos que informem o número de indivíduos tratados. A forma de processamento dos dados enviados pelas Secretarias Estaduais de Saúde ao MS não está estruturada de maneira a produzir informações centradas no indivíduo, mas sim em vários procedimentos isolados (Acurcio et al, 2009).

Todos os MMCD biológicos e sintéticos alvo-específico disponibilizados para AR pertencem ao grupo 1A do CEAF. Em 2023, o Ministério da Saúde adquiriu 63 medicamentos biológicos distintos pelo CEAF, com um gasto de R$ 6,872 bilhões, o que demonstra o impacto e a importância de uma análise aprofundada sobre essa classe de medicamentos (Brasil, 2024).

2.3 Medicamentos Biológicos e biossimilares

2.3.1 Conceito

Os medicamentos biológicos provêm de organismos vivos modificados através de técnicas de biotecnologia, induzindo essas células a expressarem a substância ativa do medicamento. Estas substâncias ativas, geralmente proteínas, são macromoléculas com estrutura tridimensional complexa, significativamente diferentes das moléculas de fármacos sintéticos tradicionais (Guerra; Silva; Carnut, 2023). Segundo a ANVISA, medicamentos biológicos são *medicamentos obtidos a partir de fluidos biológicos ou de tecidos de origem animal ou medicamentos obtidos por procedimentos biotecnológicos*". Nesse sentido, esclarece-se que a definição agrega tanto os medicamentos comumente chamados de inovadores, originadores ou de referência, quanto os medicamentos biossimilares (Brasil, 2010).

Com a evolução do mercado farmacêutico, a expiração das patentes dos biológicos originou um novo segmento terapêutico: os medicamentos biossimilares. Analogamente à indústria farmacêutica de genéricos baseada na síntese química, a expiração das patentes de medicamentos biológicos possibilitou o surgimento desse segmento. Estes são medicamentos desenvolvidos a partir de proteínas terapêuticas cujas patentes expiraram ou estão em vias de expiração e buscam alta similaridade com um produto de referência (Guerra; Silva; Carnut, 2023).

Por medicamento biossimilar, entende-se um biofármaco similar a um medicamento biológico que, para ser aprovado, tem de demonstrar qualidade, segurança e eficácia comparáveis às do biofármaco original, utilizado como medicamento de referência (Brasil, 2019a). Há uma convergência internacional das principais agências regulatórias sobre

as evidências necessárias para caracterizar um biossimilar: caracterização analítica e funcional de alta resolução, estudos não clínicos quando necessários, estudos de farmacocinética e farmacodinâmica e, se indicado, ensaios clínicos confirmatórios em populações e desfechos sensíveis, com avaliação robusta de imunogenicidade. A extrapolação de indicações é admitida quando há justificativa científica coerente (mecanismo de ação, farmacodinâmica, imunogenicidade etc) e consta em diretrizes das agências regulatórias de medicamentos dos Estados Unidos, Canadá, União Europeia e Brasil (Rahalkar , Sheppard, Salek, 2021; Feagan et al, 2020).

Contudo, é fundamental distinguir biossimilares de medicamentos genéricos. O conceito de medicamento genérico, baseado na bioequivalência com o produto de referência, não se aplica diretamente aos biossimilares, cuja substância ativa não é idêntica à do produto original, mas semelhante. Dessa forma, genéricos e biossimilares seguem marcos regulatórios distintos, demandando diferentes níveis de evidência de eficácia clínica, segurança e qualidade (Gomes et al, 2016).

A complexidade técnica dos biossimilares impõe desafios tecnológicos e regulatórios. O desenvolvimento desses medicamentos exige domínio avançado da tecnologia, robustez de processos produtivos e estratégias de desenvolvimento comparáveis às adotadas pelas empresas originadoras. Essa complexidade justifica o alto investimento requerido para o desenvolvimento e validação clínica dos biossimilares, especialmente relevantes diante das doenças crônicas e degenerativas, cujo impacto econômico e epidemiológico aumenta com o envelhecimento populacional (Guerra; Silva; Carnut, 2023; Gomes et al, 2016).

2.3.2 Intercambialidade

Nesse contexto, a intercambialidade entre biossimilares e produtos originadores constitui uma questão regulatória controversa. A OMS publicou diretrizes em 2009 para avaliação de biossimilares, delegando aos órgãos reguladores nacionais a decisão sobre intercambialidade. No Brasil, a Anvisa utiliza a abordagem de comparabilidade como principal via regulatória, exigindo dados clínicos e laboratoriais consistentes que atestem ausência de diferenças clinicamente significativas em relação ao biológico de referência (Brasil, 2018).

A regulamentação brasileira foi formalizada com a RDC nº 55/2010, marco para o registro de biossimilares. Esta norma prevê duas vias regulatórias: comparabilidade e desenvolvimento individual. Os estudos de comparabilidade devem demonstrar que não existem diferenças clinicamente significativas com o biológico comparador. Ressalta-se, entretanto, que essa constatação de similaridade deve envolver a totalidade da evidência disponível: provas de qualidade, segurança e eficácia por meio de dados pré-clínicos (caracterização, atividade, pureza) e clínicos (comparação com o produto inovador) (Brasil, 2018). A via de comparabilidade é mais rigorosa, permitindo extrapolação para outras indicações, enquanto a via individual apresenta exigências reduzidas, sendo limitada para medicamentos como anticorpos monoclonais. A via de “desenvolvimento individual” dispensa exercício de comparabilidade com dossiê reduzido, o que gera preocupação com relação à sua utilização, principalmente na regulamentação dos biossimilares de anticorpos monoclonais. Porém, a extrapolação das indicações, um importante e polêmico ponto sobre biossimilares, não é permitida por esta via. Ainda assim, a nomenclatura adotada pela RDC 55/2010 apresenta desafios interpretativos. O termo “produto biológico” refere-se ao biossimilar, enquanto “biológico novo” se refere ao medicamento originador, gerando ambiguidades e demandando ajustes terminológicos alinhados à literatura científica internacional (Scheinberg, 2018).

Em relação à intercambialidade dos medicamentos biossimilares, a ANVISA orienta que tal decisão cabe ao médico prescritor. Comparativamente, há divergências relevantes entre Brasil e outros mercados. Nos Estados Unidos, existe a designação regulatória de "*interchangeable*", que pode habilitar substituição na farmácia sob leis estaduais; pois a nomenclatura adota sufixos de quatro letras ao nome não proprietário para apoiar a rastreabilidade. Na União Europeia, não há designação central de intercambialidade e as regras de substituição variam por Estado-Membro; no Canadá, a substituição é definida em nível provincial; na Austrália, a PBAC pode identificar produtos para permitir substituição com supervisão do prescritor. Já no Brasil, não há substituição automática e a identificação usa o mesmo nome do princípio ativo do originador, o que aumenta a necessidade de registrar marca e lote nos sistemas assistenciais e nas notificações — uma lacuna operacional ainda observada em parte da América Latina (Alnaqbi et al, 2023; Rahalkar, Sheppard, Salek, 2021; Scheinberg et al, 2018; Morkens et al, 2017).

Quanto à efetividade e segurança sobre o switch entre originador e biossimilares, estudos apontam que trocas únicas entre o originador e o biossimilar, quando aprovadas segundo padrões regulatórios, não geram diferenças clinicamente relevantes; contudo, dados sobre múltiplas trocas e trocas entre biossimilares são mais limitados. A literatura recomenda programas de comunicação estruturada para mitigar nocebo e apoiar transições planejadas, especialmente em contextos de compras públicas (Chhabra et al, 2022; Feagan et al, 2020).

Tanto na Europa como no Brasil os pacientes, farmacêuticos e médicos têm poucos incentivos para mudar de um biológico de referência para um biossimilar e, na verdade, o único ator interessado é o sistema de saúde pagador. Em um mercado competitivo, os fabricantes de biossimilares podem reduzir seus custos de desenvolvimento e aprovação, mas terão custos de marketing maiores do que as empresas do produto referência, para provar que seus produtos são comparáveis ou mesmo melhores (Gomes et al, 2016). Revisão

integrativa sobre aspectos farmaeconômicos aponta que biossimilares dificilmente atingem os mesmos níveis de desconto que genéricos tradicionais. Isso decorre dos elevados custos associados ao desenvolvimento, fabricação biotecnológica, comunicação com profissionais de saúde e necessidade de estudos pós-comercialização, o que limita sua adoção imediata (Guerra Silva; Carnut, 2023).

Apesar disso, os biossimilares representam uma oportunidade estratégica em mercados emergentes. O menor rigor regulatório, proteção de patentes reduzida e incentivos públicos tornam esses países ambientes favoráveis (Guerra; Silva; Carnut, 2023). No Brasil, a produção nacional de biossimilares por meio de transferência de tecnologia para laboratórios públicos avança como estratégia de soberania sanitária. Baseado na demanda dos principais medicamentos biológicos pelo SUS, o governo estabeleceu a prioridade sobre sete medicamentos biológicos, a serem produzidos como biossimilares, mediante parcerias público privadas conhecidas como Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP), envolvendo a participação de laboratórios públicos e privados e transferidores de tecnologia. Apesar de todas as dificuldades inerentes à sua implementação, o programa é uma oportunidade única de estabelecer, num primeiro momento, o desenvolvimento da indústria farmacêutica de biotecnologia da saúde no país, e posteriormente com o domínio da expertise, inovar criando biológicos inovadores (Gomes et al, 2016).

2.3.3 Disponibilidade de biossimilares para AR no SUS

O infliximabe foi o primeiro anticorpo monoclonal incluído em uma PDP. Produzido pela parceria entre Janssen-Cilag, Bionovis e Bio-Manguinhos, representou mais de 80% das aquisições do MS em 2015, totalizando cerca de 180 mil unidades, ao custo

aproximado de R$175 milhões (Scheinberg, 2018). Entretanto, a transferência de tecnologia não ocorreu especificamente envolvendo um biossimilar, não havendo questões acerca da intercambialidade no SUS.

O primeiro medicamento biossimilar indicado para AR e disponibilizado no SUS por meio do MS foi o etanercepte, em 2019. Partiu-se da premissa que os medicamentos biossimilares têm maior competitividade frente aos produtos de referência, e considerando a contínua necessidade de aperfeiçoamento da aplicação de recurso, a busca pela efetividade das ações e serviços de saúde, com vistas ao aprimoramento das políticas de saúde e a garantia da sustentabilidade do SUS. Ao mesmo tempo, firmou-se uma PDP entre o Biomanguinhos, sendo o parceiro privado a empresa Bionovis AS. e Samsung Bioepis Co. Ltda, responsável pela produção nacional do insumo farmacêutico ativo. Isso posto, esse biossimilar foi preferencialmente adotado no SUS (Brasil, 2019a; Brasil, 2019b).

Em 2022, o MS iniciou o fornecimento de outros dois biossimilares indicados para AR: infliximabe e adalimumabe. Da mesma forma que o etanercepte, a distribuição desses medicamentos também ocorreu de forma simultânea ao medicamento originador, tendo em vista a capacidade de fornecimento dos laboratórios públicos. No caso do adalimumabe, 40% da demanda era fornecida pelo biossimilar produzido por meio de uma PDP entre a Fiocruz, Bionovis e Fresenius, 30% era fornecido outro biossimilar produzido por meio de PDP entre Butantan e a Sandoz enquanto o restante era fornecido o biológico originador por meio de pregão. Da mesma forma, o infliximabe biossimilar disponibilizado ocorreu via pregão, de forma a complementar a necessidade de abastecimento da rede, vistoa capacidade máxima disponibilizada via PDP (Brasil, 2022a; Brasil, 2022b).

Cabe ressaltar que o desafio da adoção de biossimilares vai além da produção. Sua inclusão em protocolos clínicos, listas oficiais de medicamentos e a logística integrada de aquisição, armazenamento, distribuição, prescrição e monitoramento pós-comercialização

exigem gestão estratégica e planejamento integrado para garantir segurança e efetividade terapêutica em larga escala (Guerra; Silva; Carnut, 2023).

Além do mais a intercambialidade do biológico originador para o biossimilar continua a suscitar debate técnico. Enquanto a intercambiabilidade entre medicamentos genéricos é irrestrita, o mesmo não ocorre com os biossimilares, dada a extensa e complexa estrutura molecular, já que terão variabilidade estrutural não somente entre fabricantes e mesmo entre lotes de um mesmo fabricante –inclusive no originador. Outro aspecto importante se refere à troca entre os biológicos originais e os biossimilares acerca da possibilidade de provocar reação imune, acarretando a formação de anticorpos contra o medicamento, fenômeno denominado imunogenicidade (Gomes et al, 2016).

A imunogenicidade pode ser influenciada por diversos fatores: variação da sequência de proteínas, glicosilação, célula hospedeira, contaminação e impurezas relacionadas ao processo de produção, formulação e armazenamento, via de administração, dose e duração do tratamento, características dos pacientes, tipos de anticorpos e fatores desconhecidos. Nesses casos, a imunogenicidade produz anticorpos antidroga que podem causar a neutralização dos fármacos, afetando as propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas, com possibilidade de tornar o tratamento ineficaz (Gomes et al, 2016).

Nesse sentido, para diminuir a possibilidade de imunogenicidade, o fornecimento do etanercepte biossimilar pelo MS foi priorizado para atendimento de pacientes que iniciaram o tratamento com este fármaco e para os casos que o paciente utilizou pelo menos por um ano o tratamento com o biológico originador para que, somente assim, houvesse a troca para o biossimilar (Brasil, 2019b). Posteriormente, em 2020, o MS definiu um percentual de 60% de entrega entre o medicamento biossimilar fornecido pela Fiocruz sendo o restante fornecido o medicamento originador.

Entretanto, mesmo com tais ações, ainda há resistência quanto a troca de medicamentos biológicos originadores por biossimilares no tratamento da AR, sendo documentada na literatura internacional e, de forma mais limitada, no contexto brasileiro. Esta resistência se manifesta tanto do lado dos médicos prescritores (principalmente reumatologistas) quanto dos pacientes, e está ligada a fatores psicológicos, clínicos e estruturais.

Em relação aos médicos, estudo realizado na Alemanha indicou preferência dos reumatologistas pelo originador do infliximabe em mais de 90% dos casos (Waller et al, 2017). Em estudo multicêntrico internacional que incluiu o Brasil, reumatologistas que atuam no Brasil demonstraram maior relutância em prescrever biossimilares em comparação a outros países. Médicos menos experientes, especialmente no Brasil, demonstraram mais hesitação em prescrever biossimilares devido à falta de familiaridade. A justificativa mais frequente dada por reumatologistas brasileiros foi a ausência de dados locais de mundo real e uma percepção de que as diretrizes existentes não davam segurança suficiente para realizar a troca entre originadores e biossimilares. Também foram apontados como fatores para não indicar o biossimilar foi a falta de familiaridade com os dados de segurança e eficácia, preocupações com imunogenicidade, receio de aumento da atividade da doença em pacientes já estabilizados com biológicos originadores e ausência de protocolos de intercambialidade validados clinicamente (Narayanan et al, 2014).

Em relação à percepção dos pacientes, muitos desconhecem o conceito de biossimilar enquanto outros são relutantes em trocar o medicamento originador pelo biossimilar, especialmente quando a substituição foi motivada por razões não clínicas, como questões econômicas sob a ótica do pagador. Essa percepção evidencia a importância do trabalho de educação em saúde e de implementação disseminado do letramento em saúde. Tais estratégias, além de propiciarem o desenvolvimento da autonomia e a corresponsabilidade do

cuidado, podem ser aplicadas rapidamente, são de fácil compreensão e não requerem altos custos ou tecnologias avançadas (Cobilinschi et al, 2019; Martins et al, 2017; Narayanan et al, 2014). Além da resistência da substituição estar fortemente relacionada à confiança que o seu médico transmite nas informações, foram reportadas preocupações quanto ao receio dos efeitos adversos e de retorno da atividade da doença, além de dúvidas quanto à eficácia do biossimilar (Kovitwanichkanont et al, 2020; Cobilinschi et al, 2019; Neto et al, 2016; Narayanan et al, 2014). Tais questões exacerbam o efeito nocebo, que distorce a percepção de eficácia do medicamento. Revisão sistemática que analisou taxas de efeitos adversos e abandono de tratamento mostrou que estudos abertos (*open-label*) possuíam taxas de descontinuação maiores que estudos duplo-cegos, o que sugere a influência de expectativas negativas (Odinet, 2018). Assim, a substituição dos medicamentos biológicos originadores pelos biossimilares em doenças inflamatórias é particularmente vulnerável ao efeito nocebo, exatamente pelas expectativas negativas criadas em ambientes onde faltam explicações adequadas sobre a troca (Neto et al, 2019). O conjunto de tais fatores tem proporcionado preocupações sobre a adesão ao tratamento com biossimilares.

2.4 Adesão a medicamentos

Há um número relevante de evidências sobre a eficácia dos MMCD para a AR; entretanto, as taxas de adesão medicamentosa permanecem abaixo do ideal, variando entre 30% e 80%, fato que aumenta o risco de danos a longo prazo causados pela doença não controlada (Bemt; Zwikker; Ende, 2012). A não adesão medicamentosa é uma questão multifacetada, influenciada por fatores relacionados ao paciente e características da doença e dos medicamentos envolvidos. Embora sejam necessárias intervenções mais eficazes para aumentar

a adesão medicamentosa, este fenômeno permanece pouco estudado com MMCD (Joplin et al; 2015).

O texto mais comumente citado para a definição de adesão do paciente é um artigo de Sackett e Haynes (1976) que definiu adesão como a medida em que o comportamento do paciente (em termos de tomar medicamentos, seguir dietas ou executar outras mudanças no estilo de vida) coincide com a prescrição clínica (Vrijens et al, 2012). Entretanto, revisão estruturada da literatura ainda demonstra uma variedade recente de inconsistências conceituais sobre o termo "adesão" ao medicamento ou pelo paciente em estudos que avaliaram a adesão à terapia a partir de registros eletrônicos de prescrição ou dispensação (Forbes et al, 2018; Raebel et al, 2013).

Em 2003, a adesão ao medicamento, e não mais a adesão do paciente conforme mencionado por Sackett e Haynes (1976), foi incluída no escopo do conceito geral de adesão adotado pela OMS, que a definiu como "a extensão na qual o comportamento de uma pessoa corresponde a recomendações acordadas com um profissional de saúde". No que se refere ao tratamento medicamentoso, pode-se considerar a adesão como a medida em que um paciente age de acordo com o intervalo e a dose prescritos de um regime de dosagem; sendo um fator essencial à eficácia de todas as terapias farmacológicas, e particularmente crítica em casos de doenças crônicas. A não adesão à farmacoterapia conduz a resultados clínicos com desfecho negativo e eleva os custos do cuidado, comprometendo a efetividade do tratamento (Osterberg; Blaschke, 2005; WHO, 2003).

Segundo a OMS, a prevalência da não adesão a medicamentos é tão alarmante que a implementação de melhorias na adesão aos tratamentos existentes pode resultar tanto em benefícios para a saúde, quanto no desenvolvimento de novos tratamentos. O marco teórico da OMS é amplo, por considerar muitos determinantes da adesão. Desde aqueles mais distantes ao paciente (que incluem o sistema de saúde e os serviços) aos mais próximos, como questões

ligadas ao medicamento (WHO, 2003). Para que se justifique medir adesão, alguns critérios precisam ser respeitados, como uma prescrição orientada por necessidade terapêutica comprovada, indicação correta de dose, posologia, tempo de tratamento, bem como a disponibilidade de quantidade adequada de medicamentos (Lima-Dellamora et al, 2017).

A adesão medicamentosa pode ser dividida em três componentes principais: início, implementação e descontinuação. O início ocorre quando o paciente administra a primeira dose de um medicamento prescrito; a implementação é a extensão em que a administração real de um paciente corresponde ao regime de dosagem prescrito, desde o início até a última dose e; a descontinuação ocorre quando o paciente para de tomar o medicamento prescrito, por qualquer motivo (Vrijens et al, 2012).

A persistência é o período de tempo entre o início e a última dose, que precede imediatamente a descontinuação. A persistência é uma variável de tempo com uma origem temporal bem definida (início) e um ponto final, que é o momento da descontinuação do tratamento. O ponto final pode ser censurado caso não seja observado durante o período estudado. Nesse aspecto, curvas de Kaplan-Meier, persistência mediana ou proporção de pacientes persistentes em um ponto de tempo bem definido são as representações mais frequentemente utilizadas (Bemt; Zwikker; Ende, 2012; Vrijens et al, 2012).

Não há um padrão-ouro de aferição da adesão ao medicamento que seja consenso na literatura científica. É possível encontrar um conjunto variável de métodos e de instrumentos, os quais apresentam vantagens e desvantagens distintas, e podem ser categorizados como diretos ou indiretos. Dentre os métodos diretos, tem-se a avaliação plasmática do medicamento, porém trata-se de um procedimento caro, invasivo e que sofre influências dos graus de absorção e distribuição do medicamento em cada indivíduo. Em relação aos métodos indiretos, há uma variedade de formas de análise, os quais incluem questionários ao paciente, contagem de comprimidos e taxa de posse do medicamento. Os métodos indiretos são mais simples e menos

onerosos de serem executados e a escolha do método a ser empregado dependerá das características do local e dos pacientes (Moita et al, 2016; Almeida, 2013).

Nesse aspecto, a análise da persistência ao tratamento medicamentoso se apresenta como uma medida sensível para análise indireta da adesão ao medicamento. Embora possua limitações que são afetadas pelo desperdício, estocagem e efetiva utilização conforme prescrito, tem apresentado resultados sensíveis para análise da adesão para doenças crônicas (Forbes et al, 2018). Nesses aspectos, estudos que utilizam dados de registro de dispensação para avaliação da persistência são precisos, fáceis e baratos (Forbes et al, 2018; Raebel et al, 2013; Gwadry-Sridhar et al, 2009).

Dentre os métodos para análise da persistência, os instrumentos mais comumente utilizados para análise de medida de posse são o *Medication Possession Ratio* (MPR) e o *Proportion of Days Covered* (PDC). Ambos os instrumentos medem o intervalo temporal único ou múltiplo (somatório) no qual o paciente teve disponibilidade do medicamento, sendo apresentado como medidas contínuas, mas geralmente também são categorizadas (por exemplo, baixa ou inadequada vs. moderada vs. alta ou adequada adesão). Essas medidas exigem dados como a data da dispensação do medicamento, dias de suprimento dispensados com cada dispensação para estimar a disponibilidade e o consumo de medicamentos, geralmente estimados entre a primeira e as dispensações terminais dentro de uma janela de observação (Forbes et al, 2018; Lima-Dellamora et al, 2017).

Embora não se possa presumir, necessariamente, que a persistência do medicamento indique adesão, parece correto afirmar que a ausência do medicamento constitui um fator para a não adesão. Logo, a relevância desses indicadores é clara na identificação de pacientes que necessitem de orientação ou apoio para melhorar o uso de medicamentos em doenças crônicas (Lima-Dellamora et al, 2017).

Em relação ao MPR, trata-se de um instrumento que permite estimar a proporção (ou percentual) de dias com fornecimento do medicamento durante um período especificado ou ao longo de intervalos de reabastecimento. Seu cálculo ocorre a partir da razão entre o total de dias fornecidos e o número de dias no período de observação. Dentre seus pontos fortes destacam-se a facilidade do cálculo, a possibilidade de ser uma medida categórica ou contínua e com resultados semelhantes ao PDC, de forma geral, ao analisar um medicamento. No entanto suas fraquezas são referentes a possuir vários formatos de cálculo, subestimar a adesão quando houver reabastecimentos e haver registro de, ao menos, três dispensações para maior precisão. Tal instrumento tem sido o mais utilizado para análise da adesão a medicamentos para doenças crônicas (Jannah et al, 2025; Raebel et al, 2013).

No tratamento medicamentoso da AR, revisão sistemática da literatura com metanálise encontrou uma adesão ao medicamento de 66% (IC95% 58% - 75%), entretanto, com a presença de alta heterogeneidade estatística (I^2 = 95,31%), fato que inviabiliza a utilização prática desse resultado. Entretanto, alguns achados permanecem importantes. Os estudos selecionados tiveram um acompanhamento médio de 10,4 meses (com intervalo entre 1 e 36 meses) na qual a taxa de adesão diminui ao longo do tempo. Dentre os instrumentos encontrados para análise da adesão (MPR, PDC, questionário autorrelatado, entrevista, contagem de comprimido e dosagem sanguínea do medicamento) não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os métodos usados para medir a porcentagem de adesão (p = 0,2) (Scheiman-Elazary et al, 2016).

A adesão ao tratamento medicamento da AR ainda continua abaixo do ideal. Em nove estudos internacionais realizados entre 1988 e 2010, demonstrou variação da adesão entre 22% (subutilização) e 107% (uso excessivo), a depender da população estudada, tempo de seguimento e método de mensuração empregado (Bemt; Zwikker; Ende, 2012).

Um aspecto importante a ser considerado é que a adesão medicamentosa na AR também é uma característica dinâmica, que não permanece estável ao longo do tempo. Isso é confirmado por dois estudos longitudinais que avaliaram a adesão medicamentosa em pacientes com AR, que sugerem que 12% a 24% dos pacientes com AR são consistentemente não aderentes, enquanto apenas 30% a 35% são consistentemente aderentes. Além disso, ao contrário dos estudos transversais, é relevante notar que os estudos longitudinais que incluem pacientes desde o início do tratamento também irão mensurar a não adesão inicial. Portanto, o reconhecimento da natureza dinâmica da adesão medicamentosa (tanto na adesão inicial quanto na execução do regime terapêutico) é essencial ao considerar estratégias para aprimorar comportamentos inadequados em relação ao uso dos medicamentos (Bemt; Zwikker; Ende, 2012).

Nesse aspecto, os estudos sobre adesão a medicamentos para AR no país apresentam desafios específicos relacionados aos contextos regionais, desigualdade social e estrutura de saúde. A Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos, realizada entre 2013 e 2014, identificou que aproximadamente 30,8% dos adultos com doenças crônicas apresentaram baixa adesão ao tratamento em nível nacional, a partir de questionário autorrelatado, com prevalências ainda mais elevadas entre os mais jovens (20–39 anos) e moradores das regiões Nordeste e Centro-Oeste (Tavares et al, 2016).

Em relação à AR, análise de pacientes tratados no SUS com MMCD biológicos anti-TNF entre 2006 e 2014, encontrou uma persistência de tratamento de 51,8% em 12 meses. Os biológicos com maior taxa de persistência foram abatacepte e golimumabe. Já os pacientes em uso de infliximabe e certolizumabe, mais jovens ou residentes em regiões com maiores desigualdades socioeconômicas, apresentaram persistência significativamente menor (Santos et al, 2019). Estudo realizado em Minas Gerais em 2011 encontrou que 33,5% dos pacientes em uso de adalimumabe ou etanercepte para doenças reumáticas pelo SUS foram considerados

não aderentes. Fatores como idade entre 19 e 39 anos, sexo feminino, AR como diagnóstico principal e uso inicial de etanercepte foram associados à menor adesão em comparação ao uso do adalimuambe (Dabés; Almeida; Acurcio, 2015). Tais achados foram convergentes com a literatura, nas quais foram demonstradas baixa adesão ao tratamento com MMCD biológicos anti-TNF para AR no SUS, embora com taxas de adesão maiores, com variações de até 60% (Santos et al, 2020; Santos et al, 2019; Acurcio et al, 2016).

2.5 Aspectos conceituais e desafios da pesquisa farmacoepidemiológica

A farmacoepidemiologia é uma disciplina relativamente recente, com menos de 50 anos de desenvolvimento, sendo que o termo foi utilizado pela primeira vez há pouco mais de duas décadas. Anteriormente, expressões como "epidemiologia farmacêutica", já buscavam descrever a mesma proposta conceitual. De forma simplificada, a farmacoepidemiologia pode ser definida como a aplicação de métodos epidemiológicos para o estudo dos efeitos de medicamentos, incluindo vacinas, tratamentos biológicos e terapias baseadas em células. Ao empregar estudos com grandes números de indivíduos, essa abordagem se afasta, em parte, das preocupações mais restritas dos estudos clínicos de fase III, pois os efeitos clínicos de medicamentos são frequentemente melhor estimados em grandes populações (Zureik; Cuenot; Bégaud, 2023; Montastruc et al, 2019; Moore, Blin; Droz, 2019).

Por definição, os estudos de farmacoepidemiologia não são intervencionistas. A farmacoepidemiologia, portanto, está centrada no uso de medicamentos em condições reais de vida, particularmente na fase clínica IV de uso do medicamento. Essa área do conhecimento busca investigar o uso, a efetividade e a segurança dos medicamentos fora do ambiente controlado dos ensaios clínicos, partindo da prática clínica cotidiana para descrever, analisar e interpretar o comportamento terapêutico em larga escala. Desta forma, esta área de pesquisa é

particularmente relevante pois auxilia na identificação de potenciais áreas de melhoria na gestão da saúde, além de otimizar práticas de prescrição e uso dos medicamentos (Zureik; Cuenot; Bégaud, 2023; Montastruc et al, 2019; Moore, Blin; Droz, 2019).

Nesse aspecto, a farmacoepidemiologia é uma área essencial para o monitoramento do uso de medicamentos, avaliação de sua efetividade e segurança em contextos populacionais reais, além de subsidiar a formulação de políticas públicas em saúde. No Brasil, as bases de dados do SUS representam uma fonte valiosa de informações para esses estudos, considerando seu amplo alcance territorial, cobertura universal e caráter longitudinal. Sistemas como o SIH-SUS (Sistema de Informações Hospitalares), SIA-SUS (Informações Ambulatoriais) oferecem dados administrativos e clínicos sobre atendimentos, internações, dispensação de medicamentos e desfechos, permitindo análises em grande escala sobre padrões de uso, adesão e eventos adversos de medicamentos (Leal et al. 2022; Silva et al, 2022; Martins et al, 2018). Essas bases proporcionam cobertura nacional e longitudinal, viabilizando estudos populacionais com ampla representatividade geográfica e socioeconômica. Segundo Leal et al. (2022), o repositório de dados do SUS permite pesquisas epidemiológicas e farmacoeconômicas, tornando-se um dos principais instrumentos de suporte à avaliação de políticas públicas de saúde relacionadas a medicamentos.

Apesar do seu potencial, a utilização das bases do SUS em pesquisas farmacoepidemiológicas enfrenta importantes barreiras estruturais e técnicas. A fragmentação dos sistemas – por exemplo, SIH, SIA, SIM e CNES – dificulta o rastreamento de pacientes ao longo do tempo e a vinculação entre registros devido à ausência de identificadores únicos entre os bancos de dados, o que compromete investigações longitudinais essenciais na farmacoepidemiologia (Junior et al, 2018; Pires, 2011). Além disso, problemas como campos incompletos, codificação inconsistente de medicamentos e eventos adversos, e subnotificação

das informações clínicas afetam diretamente a acurácia dos estudos (Leal et al, 2022; Coeli et al, 2021; Martins et al, 2018).

Nos últimos anos, diversas iniciativas vêm sendo desenvolvidas com o objetivo de superar esses obstáculos e ampliar as possibilidades analíticas das bases do SUS. Estudos demonstram o sucesso de técnicas de linkage para integração de milhões de registros e construir bases de dados centradas no indivíduo, viabilizando análises robustas em farmacoepidemiologia (Guerra et al, 2018; Pereira et al, 2017). Além disso, esforços de catalogação e caracterização das bases disponíveis, como realizado por Leal et al. (2022), auxiliaram pesquisadores na identificação das fontes mais adequadas para cada tipo de investigação, promovendo o avanço da pesquisa em farmacoepidemiologia baseada em dados reais no contexto do SUS.

A utilização de biossimilares no contexto brasileiro ainda carece de investigação farmacoepidemiológica aprofundada, visto que não foram identificados estudos com abordagem específica ou sistemática sobre o tema no país. A maioria dos estudos concentra-se em países europeus, Estados Unidos, Canadá e, em alguns casos, incluem mercados emergentes, mas sem incluir dados ou discussões específicas sobre o Brasil ou a América Latina (Kim; Arias; Gavura, 2024; Kumar et al, 2024; Leache; Gutiérrez; Tirapu, 2022; Barbier et al, 2020; Trifirò et al, 2018).

Em relação aos estudos sobre adesão a partir de base de registros nacionais, a maior parte refere-se ao uso da terapia antirretroviral. Entretanto os mesmos estudos apontam a necessidade de mensuração da adesão ao tratamento de outras condições, como desordens mentais, osteoporose, AR, asma, doença de Parkinson e esclerose múltipla (Lima-Dellamora et al, 2017). A análise da adesão à terapia medicamentosa para doenças crônicas não transmissíveis ainda é incipiente no Brasil.

Essas lacunas dificultam uma compreensão adequada dos desafios e oportunidades relacionados ao uso de biossimilares no país, sobretudo no âmbito do SUS. Questões como os mecanismos de precificação e licitação pública, políticas de substituição em farmácias e o impacto de interesses comerciais na adoção de biossimilares permanecem inexploradas. Da mesma forma, não foram encontrados dados consolidados sobre os desafios da implementação de biossimilares no país, tampouco a aceitação e adesão desses medicamentos, o que dificulta a construção de políticas públicas baseada em evidências científicas.

Diante desse cenário, torna-se estratégico o desenvolvimento de estudos que investiguem a implementação dos biossimilares no Brasil, considerando os desafios de sua utilização. Um maior entendimento sobre esse aspecto permitirá a revisão de políticas públicas mais eficazes para ampliar o acesso a tratamentos biológicos, promover o uso racional de medicamentos e garantir a sustentabilidade do sistema de saúde. Além disso, tais estudos podem contribuir para reduzir barreiras à intercambialidade e à confiança dos profissionais e pacientes, viabilizando uma adoção mais ampla e segura dos biossimilares no país.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Desenvolver uma base de dados relacional para estudos de utilização de medicamentos no SUS, que permita analisar a adesão ao tratamento com medicamentos biológicos biossimilares para AR, em comparação com seus respectivos medicamentos biológicos originadores.

3.2 Objetivos Específicos

- Construir um percurso metodológico que possibilite a realização de estudos de utilização de medicamentos do CEAF, a partir de dados públicos;
- Caracterizar a população que utiliza medicamentos biológicos biossimilares para AR no SUS;
- Calcular a adesão ao tratamento, por meio do MPR, em 12 e 24 meses da população que utiliza medicamentos biológicos biossimilares e seus respectivos originadores para AR;
- Analisar a existência de diferenças na adesão ao tratamento, por meio do MPR, para pacientes que realizaram a troca do originador pelo biossimilar em comparação aos pacientes que sempre utilizaram o originador ou o biossimilar.

4. PERCURSO METODOLÓGICO

Trata-se de um estudo analítico de coorte retrospectiva, realizado a partir de uma base de dados secundária de caráter populacional. O estudo tem como objetivo identificar a adesão a medicamentos biossimilares utilizados no tratamento da AR no Brasil, no contexto do SUS, em comparação aos respectivos medicamentos originadores, considerando o período de janeiro de 2020 a novembro de 2024.

Tendo em vista que os dados necessários para cumprimento de tal objetivo são disponibilizados publicamente, utilizou-se dos dados do SIA/SUS para construção da base. Os dados de dispensação do CEAF são enviados ao SIA/SUS por meio do instrumento de registro APAC (Autorização de Procedimentos Ambulatoriais), o qual é considerado uma das mais importantes fontes de informações sobre dispensação do Brasil (Leal et al, 2022).

Os dados do SIA-SUS são disseminados publicamente pelo DATASUS de forma fragmentada, em diferentes arquivos. Aqueles de maior interesse para a pesquisa farmacoepidemiológica são: (i) o arquivo de produção ambulatorial (PA), que reúne as informações de todos os procedimentos ambulatoriais realizados pelos estabelecimentos brasileiros que prestam serviços ao SUS e, (ii) aquele que reúne apenas os procedimentos ambulatoriais referentes aos medicamentos do CEAF (APAC-M). Uma limitação importante desses dados diz respeito à unidade de registros, a qual é comumente disseminada em arquivos focados no número de procedimentos faturados e não de pacientes. Assim, a condução de Estudos de Utilização de Medicamentos (EUM) exige uma série de transformações dos dados disseminados de modo a viabilizar os objetivos da pesquisa (Brasil, 2009).

Tendo em vista a necessidade de tratamento prévio dos dados do SIA-SUS como fonte de informações buscou-se na literatura as distintas formas de obtenção desses dados de forma que seja possível a construção de uma coorte retrospectiva que permite alcançar os

objetivos propostos nesta Tese.

Foi identificado que há um número crescente de publicações que utilizam os arquivos de produção ambulatorial para inferir sobre a dispensação e uso de medicamentos no Brasil; porém carentes de detalhamento metodológico quanto à seleção e tratamento dos dados analisados. Apesar das fragilidades identificadas serem marcantes, em especial se considerado o arquivo APAC-M, não foram encontrados outros estudos que tenham apresentado ou discutido tais questões como potenciais limitações à análise destes dados.

As publicações realizadas a partir dos dados do SIA-SUS, sejam voltadas a estudos de EUM, à estimativa do número de usuários ou à análise de impacto orçamentário de medicamentos no SUS, apresentam uma limitação recorrente: frequentemente não é informado qual arquivo serviu de base para a análise. Mesmo nos casos em que se declara a utilização do arquivo APAC-M, raramente são explicitadas suas restrições. Essa omissão gera incertezas sobre a validade dos resultados obtidos a partir desses conjuntos de dados (Oliveira et al, 2023; Duarte, 2022; Fulone et al, 2021; Faleiros et al, 2022; Passos et al, 2021; Santos et al, 2021; Schneiders et al, 2016; Silva et al, 2011). Tais limitações também foram encontradas nas publicações que utilizaram o SIA-SUS para discorrer sobre o tratamento medicamentoso da AR (Moreita et al, 2024; Mega; Silva, 2023; Oliveira et al, 2023; Costa et al, 2014).

Para alcance dos objetivos desta Tese, a utilização de apenas um dos arquivos de disseminação disponibilizados pelo DATASUS não era viável, pois a APAC-M possui o número do CNS decodificado, o qual é fundamental para realização da coorte, mas não possui a quantidade dispensada de cada medicamento, necessária para cálculo do MPR. Ao mesmo tempo, os arquivos PA possuem a quantidade dispensada, mas não possui o CNS decodificado. A disponibilidade de tais dados nos distintos arquivos estão demonstrados no Quadro 1. Desta forma, foi necessário a realização de um *linkage* determinístico para agregar tais dados em uma única base de dados.

Quadro 1: Variáveis de interesse de acordo com os arquivos disponibilizados pelo Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA-SUS).

Descrição da variável	Nome da variável no arquivo APAC-M	Nome da variável no arquivo PA
Relacionadas ao usuário		
Número do CNS codificado	AP_CNSPCN	-
Idade (anos)	AP_NUIDADE	PA_IDADE
Código da idade	AP_COIDADE	-
Sexo	AP_SEXO	PA_SEXO
Raça/Cor	AP_RACACOR	PA_RACACOR
Etnia	AP_ETNIA	PA_ETNIA
Peso (kg)	AM_PESO	-
Altura (cm)	AM_ALTURA	-
Código da Nacionalidade	AP_UFNACIO	-
Código Unidade de Federação e do Município de Residência	AP_MUNPCN	PA_MUNPCN
CEP	AP_CEPPCN	-
Relacionadas ao tratamento		
Código do Estabelecimento no CNES do médico que prescreveu o medicamento no LME	AP_UNISOL	-
Data da prescrição no LME	AP_DTSOLIC	-
Código do medicamento na SIGTAP dispensado	AP_PRIPAL	PA_PROC_ID
Código da CID-10	AP_CIDPRI	PA_CIDPRI
Competência da dispensação do medicamento (mês/ano)	AP_CMP	PA_CMP
Quantidade dispensada do medicamento informada pela SES	-	PA_QTDPRO
Quantidade dispensada do medicamento informada pela SES e aprovada pelo Ministério da Saúde	-	PA_QTDAPR
Indicador de Óbito	AP_OBITO	PA_OBITO
Relacionadas ao procedimento administrativo		
Código da Unidade de Federação que dispensou o medicamento	AP_GESTAO	PA_GESTAO
Código do Estabelecimento no CNES que dispensou o medicamento	AP_CODUNI	PA_CODUNI
Número da APAC	AP_AUTORIZ	PA_AUTORIZ
Número APAC Anterior	AP_APACANT	-
Valor Total da APAC Aprovado	AP_VL_AP	PA_VALAPR
Competência do envio da informação pela SES	AP_MVM	PA_MVM

A primeira etapa compreendeu o download de 5.991 arquivos de dados do SIA-SUS (3.342 referentes à PA, e 2.759 à APAC-M). Cada arquivo representa a produção ambulatorial de um estado brasileiro em um determinado mês. O download foi realizado diretamente do repositório de dados do DATASUS, a partir de conexão FTP (ftp.datasus.gov.br), abrangendo todas as unidades federativas e os dados enviados pelas Secretarias Estaduais ao MS no período de janeiro de 2013 até junho de 2022. Todos os arquivos foram acessados no formato DBC e somaram 2,9 terabytes de dados. Em seguida, foram descompactados para o formato DBF a partir do uso do programa Tabwin oferecido pelo próprio DATASUS.

A segunda etapa compreendeu a conversão dos arquivos DBF para o formato .SAV, e sua posterior unificação, tendo como resultado dois arquivos independentes: PA e APAC-M. Para o arquivo PA foram considerados apenas os registros que se referiam aos procedimentos relacionados aos medicamentos do CEAF (procedimentos que iniciam com a numeração "0604", conforme a Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS), através de filtro aplicado à variável "PA_PROC_ID". Em ambos os arquivos (PA e APAC-M) foram mantidos apenas os registros cuja competência compreendia o período entre janeiro de 2013 e março de 2022 (filtros aplicados às variáveis PA_CMP e AP_CMP, respectivamente). Houve o recorte para março de 2022, visto que as Secretarias Estaduais possuem até três meses após o registro da dispensação para o envio do arquivo ao SIA-SUS.

Durante a construção do *linkage*, foi observado que o número de registros nos arquivos PA relacionados aos medicamentos do CEAF eram muito superiores ao número de casos nos arquivos APAC-M. Embora fosse intuitivo assumir que o arquivo APAC-M esteja contido no arquivo PA, essa parecia não ser uma verdade.

Nesse aspecto, foi necessário elucidar de forma meticulosa a motivação de tal diferença, pois influenciaria diretamente os resultados desta Tese. A literatura científica não

mencionava tais limitações, tampouco mencionava o motivo da escolha dos arquivos APAC-M em detrimento aos arquivos PA.

A única forma de elucidação de tais diferenças foram obtidas a partir de contato telefônico com técnicos da Coordenação-Geral de Sistemas de Informação do MS. Tal obtenção de informações foi fundamental para compreensão dos distintos arquivos e indicação de material documental que subsidiasse tais alegações. Entretanto, esses materiais descreveram as diferenças de registro entre os arquivos de forma sutil. Desta forma, houve a necessidade de contato com profissional da área responsável pela Coordenação-Geral contatada para que fosse possível o andamento desta Tese.

O SIA-SUS propõe-se ao registro e acompanhamento das ações de saúde, bem como ao controle orçamentário e financeiro das mesmas, exigindo que o sistema permita consultas tanto a nível dos usuários atendidos quanto a nível de ações executadas e processos (Brasil, 2009). O arquivo APAC-M, por exemplo, inclui o Cartão Nacional de Saúde (CNS) do usuário de forma codificada (anonimizada), contudo não inclui, o registro de todos os medicamentos que são dispensados a um usuário. No arquivo PA não consta o CNS do usuário, porém inclui o registro de todos os medicamentos dispensados ao usuário (Brasil, 2019c). Soma-se o fato de que a base de dados utilizada possui caráter contábil, sendo focada no processamento em relação ao medicamento e não no indivíduo.

Além do mais, dos poucos estudos que mencionam os arquivos utilizados,utilizaram os arquivos APAC-M, que estão subestimados. Assim, para além da construção da base de dados para análise comparativa de medicamentos biológicos originadores e biossimilares, tornou-se oportuno a elaboração do primeiro artigo da Tese que versa sobre tais limitações e propõe uma superação para que futuros EUM utilizem tais dados da forma mais precisa possível.

Como forma de contornar as fragilidades reveladas, para alcance inicial dos objetivos desta Tese, inicialmente, propõe-se a construção de uma base de dados relacional: BEM-SUS. Além de representar o total real de procedimentos efetivamente executados pelo CEAF, permite a realização de análises de dados considerando duas unidades de observação distintas: medicamentos e usuários. Explica-se: embora o arquivo PA seja preferido para análises de medicamentos do CEAF, esse não traz informação acerca do número do CNS de o usuário; já o arquivo APAC-M o traz, permitindo que sejam realizadas análises tendo o usuário como unidade de observação. Assim, relacionando os dois arquivos PA e APAC-M constrói-se um conjunto de dados pelo qual podem ser realizadas análises farmacoepidemiológicas, incluindo coortes retrospectivas. Iniciativas de integração de bases de dados do DATASUS já tem sido propostas, mas com escopos distintos, como o SISONCO e a base nacional de dados de Terapia Renal Substitutiva, que inclui dados identificados (Soares; Silva, 2013; Souza; Freire; Almeira, 2010; Cherchiglia et al, 2007).

Foram selecionadas apenas as variáveis de interesse para EUM de ambos os arquivos (PA e APAC-M). Em seguida, foram excluídos os registros duplicados do arquivo APAC-M; foram considerados duplicados os registros cujos dados apresentados para as variáveis número de autorização da APAC (AP_AUTORIZ e PA_AUTORIZ), mês de dispensação do medicamento (AP_CMP e PA_CMP) e mês de envio dos dados pela SES (AP_MVM e PA_MVM) eram iguais. Por fim, a BEM-SUS foi construída a partir da inclusão do CNS do usuário, disponível no arquivo APAC-M, no arquivo PA (Figura 1). A inclusão do CNS do usuário foi realizada a partir de relacionamento determinístico de dados, tendo como variáveis identificadoras de caso (chave primária) as mesmas que foram utilizadas para a exclusão de duplicatas (Yaohao; Mation, 2018). Para cada codificação distinta do CNS obtido, considerou-se um usuário distinto.

Os softwares Excel® e *Statistical Package for the Social Sciences*® (SPSS), versão 29.0, foram utilizados para construção do banco de dados e para realização das análises descritivas. A principais sintaxes utilizadas estão apresentadas no Apêndice I.

Desta forma, **o Artigo 1** desta Tese descreve o método empregado, as limitações e o impacto no subrregistro ao utilizar apenas um dos tipos de arquivos de disseminação disponibilizados pelo DATASUS para EUM no âmbito do CEAF. O estudo analisou dados de dispensação em nível nacional de 2013 a 2022. Tal artigo também descreve metodologicamente a construção da BEM-SUS para que haja correta análise de dados de dispensação de medicamentos do CEAF e norteie futuros estudos que utilizarem dados do SIA/SUS.

Isto posto, a partir da construção da BEM-SUS foi possível viabilizar a realização de uma coorte retrospectiva com os dados do CEAF para analisar o uso de medicamentos biológicos biossimilares e originadores para AR no âmbito do SUS.

O **Artigo 2** constituirá na análise da persistência de uso entre medicamentos biológicos e biossimilares na AR, cujo método está descrito a seguir.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Acurcio FA, Machado MA, Moura CS, Ferre F, Guerra AA Jr, Andrade EI, Cherchiglia ML, Rahme E. Medication Persistence of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and Anti-Tumor Necrosis Factor Agents in a Cohort of Patients With Rheumatoid Arthritis in Brazil. Arthritis Care Res (Hoboken). 2016 Oct;68(10):1489-96. doi: 10.1002/acr.22840. Epub 2016 Aug 19.

Acurcio F de A, Brandão CMR, Guerra Júnior AA, Cherchiglia ML, Andrade IG, Almeida AM, et al. Perfil demográfico e epidemiológico dos usuários de medicamentos de alto custo no Sistema Único de Saúde. *Rev Bras Estud Popul* 2009;26:263–82.

Alnaqbi KA, Bellanger A, Brill A, Castañeda-Hernández G, Clopés Estela A, Delgado Sánchez O, García-Alfonso P, Gyger P, Heinrich D, Hezard G, Kakehasi A, Koehn C, Mariotte O, Mennini F, Mayra Pérez-Tapia S, Pistollato M, Saada R, Sasaki T, Tambassis G, Thill M, Werutsky G, Wilsdon T and Simoens S (2023) An international comparative analysis and roadmap to sustainable biosimilar markets. Front. Pharmacol. 14:1188368.

Almeida, MH. Aderência dos pacientes com leucemia mielóide crônica à terapia com inibidores de tirosino quinase. *Tese (doutorado),* Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas; 2013; 2013.

Andrade SE, Kahler KH, Frech F, Chan KA. Methods for evaluation of medication adherence and persistence using automated databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006;15:565–74.

Barbier L, Simoens S, Vulto A, Huys I. European Stakeholder Learnings Regarding Biosimilars: Part II—Improving Biosimilar Use in Clinical Practice. *Biodrugs* 2020:797–808.

Bemt BVD van den, Zwikker H, Ende CVD van den. Medication adherence in patients with rheumatoid arthritis: a critical appraisal of the existing literature. *Expert Rev Clin Immunol* 2012:337–51.

Birck MG, Ferreira R, Curi M, Krueger WS, Julian GS, Liede A. Real-world treatment patterns of rheumatoid arthritis in Brazil: analysis of DATASUS national administrative claims data for pharmacoepidemiology studies (2010–2020). *Sci Rep* 2023.

Brasil, Ministério da Saúde/ Secretaria de Atenção à Saúde/ Departamento de Regulação, Avaliação e Controle/Coordenação Geral de Sistemas de Informação. Sistemas de Informação da Atenção à Saúde: Contextos Históricos, Avanços e Perspectivas no SUS [Internet]. 2009. Disponível em: http://www1.saude.rs.gov.br/dados/1273242960988Manual_Operacional_SIA2010.pdf.

Brasil. Ministério da Saúde/ Secretaria de Atenção à Saúde/ Departamento de Regulação, Avaliação e Controle/Coordenação Geral de Sistemas de Informação. Sistemas de

Informação da Atenção à Saúde: Contextos Históricos, Avanços e Perspectivas no SUS 2009.

Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC no 55, de 16 de dezembro de 2010. Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 17 de dezembro de 2010.

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta SAES/SCTIE/MS nº 16 de 03 de setembro de 2021. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide e da Artrite Idiopática Juvenil. 2021. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 10 de setembro de 2021.

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria de Consolidação nº 2 de 28 de setembro de 2017. Consolidação das normas sobre as políticas nacionais de saúde do Sistema Único de Saúde. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 03 de outubro de 2017a.

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria de Consolidação nº 2 de 28 de setembro de 2017. Consolidação das normas sobre o financiamento e a transferência dos recursos federais para as ações e os serviços de saúde do Sistema Único de Saúde. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 03 de outubro de 2017a.

Brasil. Ministério da Saúde. Relatório do Grupo de Trabalho para discussão e formulação da Política Nacional de Medicamentos Biológicos no âmbito do Sistema Único de Saúde. Brasília, 2018. Disponível em: https://www.bioredbrasil.com.br/wp-content/uploads/2022/09/Relatorio-final-GT-Bio-1-1.pdf Acesso em 10 de janeiro de 2025.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Coordenação-Geral do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. Nota Informativa no 5/2022-CGCEAF/DAF/SCTIE/MS 2022b.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Coordenação-Geral do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. Nota Técnica n 484/2019-CGCEAF/DAF/SECTICS/MS 2019a.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Coordenação-Geral do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. Nota Técnica no 655/2019-CGCEAF/DAF/SCTIE/MS, 2019b.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Coordenação-Geral do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. Ofício Circular no 14/2022/CGCEAF/DAF/SCTIE/MS 2022a.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Coordenação-Geral do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

Solicitação de informações dos medicamentos biológicos atualmente disponíveis no SUS - Pedido 25072042787202440 2024. Brasília, 1º de agosto de 2024. Disponível em: https://buscalai.cgu.gov.br/BuscaAvancada/BuscaAvancada?handler=Busca. Acesso em 07 de setembro de 2024.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria-Executiva. DATASUS. Disseminação de dados em saúde Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS – SIASUS. Informe Técnico. Brasília, 2019c.

Buendgens FB, Blatt CR, Marasciulo ACE, Leite SN, Farias MR. Estudo de custo-análise do tratamento da artrite reumatoide grave em um município do Sul do Brasil. Cad Saúde Pública [Internet]. 2013;29:s81–91.

Chhabra H, Mouslim MC, Kashiramka S, Rathore AS. Dynamics of biosimilar uptake in emerging markets. Expert Opin Biol Ther. 2022 Jun;22(6):679-688. doi: 10.1080/14712598.2022.2076557. Epub 2022 May 22

Cherchiglia ML, Guerra Júnior AA, Andrade EIG, Machado CJ, Acúrcio F de A, Meira Júnior W, et al. A construção da base de dados nacional em Terapia Renal Substitutiva (TRS) centrada no indivíduo: aplicação do método de linkage determinístico-probabilístico. *Rev Bras Estud Popul* 2007;24:163–7.

Cobilinschi Claudia, Opriș-Belinski D, Codreanu C, Ionescu R, Mihailov C, Pârvu M, et al. SAT0688 Patient state of knowledge on biosimilars – do physicians need to improve education skills? *Ann Rheum Dis* 2019:1446–7.

Coeli C, Saraceni V, Medeiros PM, Santos HP da S, Guillen LCT, Alves LGSB, et al. Record linkage under suboptimal conditions for data-intensive evaluation of primary care in Rio de Janeiro, Brazil. *BMC Med Inform Decis Mak* 2021.

Costa J de O, Almeida AM, Guerra A, Cherchiglia ML, Andrade E, Acurcio F de A. [Treatment of rheumatoid arthritis in the Brazilian Unified National Health System: expenditures on infliximab compared to synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs, 2003-2006]. *Cad Saude Publica* 2014:283–95.

Dabés CGES, Almeida A, Acurcio F. [Non-adherence to biological therapy in patients with rheumatic diseases in the Brazilian Unified National Health System in Minas Gerais State, Brazil]. *Cad Saude Publica* 2015:2599–609.

De Cock D, Dyball S, Kearsley-Fleet L, Watson K, Hyrich K, BSRBR-RA contributors group. 241 Profiling rheumatoid arthritis biosimilar switchers: data from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology* 2018;57:key075.465.

Ding Q, Hu W, Wang R, Yang Q, Zhu M, Li M, et al. Signaling pathways in rheumatoid arthritis: implications for targeted therapy. *Signal Transduct Target Ther* 2023 Feb 17;8(1):68.

Duarte GV, Esteves de Carvalho AV, Romiti R, Gaspar A, Gomes de Melo T, Soares CP, et al. Generalized pustular psoriasis in Brazil: A public claims database study. *JAAD Int* 2022;6:61–7.

El-Gabalawy H, Guenther LC, Bernstein CN. Epidemiology of Immune-Mediated Inflammatory Diseases: Incidence, Prevalence, Natural History, and Comorbidities. *J Rheumatol* Suppl 2010;85:2–10.

England BR, Smith BJ, Baker NA, Barton JL, Oatis CA, Guyatt G, et al. 2022 American College of Rheumatology Guideline for Exercise, Rehabilitation, Diet, and Additional Integrative Interventions for Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res* 2023;75:1603–15.

Fatel K de O, Rover MRM, Mendes S, Leite SN, Storpirtis S. Challenges in the management of high-priced drugs in the SUS: evaluation of Pharmaceutical Policy in São Paulo, Brazil. *Cienc Saude Coletiva* 2021:5481–98.

Faleiros DR, Nunes da Silva E, Santos AC, Godman BB, Goncalves Pereira R, Guerra Junior AA. Adoption of new therapies in the treatment of Hepatitis: a verification of the accuracy of budget impact analysis to guide investment decisions. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2022;22:927–39.

Feagan, B.G., Marabani, M., Wu, J.J. et al. The Challenges of Switching Therapies in an Evolving Multiple Biosimilars Landscape: A Narrative Review of Current Evidence. Adv Ther 37, 4491–4518 (2020).

Fernandes V, Assis TM de, Queiroz CC, Figueiredo PPR de, Oliveira RU, silva NDD. Use of biological therapies in rheumatoid arthritis management: a comparison between the main worldwide and brazilian recommendations. *Rev Bras Reumatol* 2011:220–30.

Forbes CA, Deshpande , Sohan, Sorio-Vilela , Francesc, Kutikova, Lucie, Duffy,Steven, Gouni-Berthold,Ioanna, et al. A systematic literature review comparing methods for the measurement of patient persistence and adherence. *Curr Med Res Opin* 2018;34:1613–25.

Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St Clair EW et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis - *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021 Jul;73(7):924-939.

Fulone I, Silva MT, Lopes LC. Switching Between Second-Generation Antipsychotics in Patients with Schizophrenia and Schizoaffective Disorder: 10-Year Cohort Study in Brazil. *Front Pharmacol* 2021;12.

Gao Y, Zhang Y, Liu X. Rheumatoid arthritis: pathogenesis and therapeutic advances. *MedComm* 2024;5:e509.

Gomes EBP, Rosseto R, Pinheiro L, Hasenclever L, Paranhos J. Desenvolvimento de Biossimilares no Brasil. *Front J Soc Technol Environ Sci* 2016;5:31–42.

Gwadry-Sridhar FH, Manias E, Zhang Y, Roy A, Yu-Isenberg K, Hughes DA, et al. A framework for planning and critiquing medication compliance and persistence research using prospective study designs. *Clin Ther* 2009;31:421–35.

Guerra Junior AA, Pereira RG, Gurgel EI, Cherchiglia M, Dias LV, Ávila JD, et al. Building the National Database of Health Centred on the Individual: Administrative and Epidemiological Record Linkage - Brazil, 2000-2015. *Int J Popul Data Sci* 2018;3:446.

Guerra LD da S, Silva EP da, Carnut L. Intercambialidade e aspectos farmacoeconômicos dos medicamentos biossimilares: uma revisão integrativa. *JMPHC J Manag Prim Health Car*e ISSN 2179-6750 2023;15:e005–e005.

Hess LM, Raebel MA, Conner DA, Malone DC. Measurement of adherence in pharmacy administrative databases: a proposal for standard definitions and preferred measures. Ann Pharmacother. 2006 Jul-Aug;40(7-8):1280-88. doi: 10.1345/aph.1H018

Jannah W, Khoiry QA, Alfian SD, Abdulah R. Suitability of Measures of Pharmacy-Based Medication Adherence for Routine Clinical Use Among Patients with Chronic Diseases: A Systematic Review. *Patient Prefer Adherence* 2025;19:265–78.

Joplin S, van der Zwan R, Joshua F, Wong PKK. Medication Adherence in Patients with Rheumatoid Arthritis: The Effect of Patient Education, Health Literacy, and Musculoskeletal Ultrasound. *BioMed Res Int* 2015;2015:150658.

Junior AJ da S dos A, Pimentel L, Castro NA de, Almeida A. O componente especializado da assistência farmacêutica: acesso a medicamento de alto custo. *Research, Society and Development* 2022.

Júnior AGG, Pereira R, Gurgel EI, Cherchiglia M, Dias LV, Ávila J, et al. Building the National Database of Health Centred on the Individual: Administrative and Epidemiological Record Linkage - Brazil, 2000-2015. *Int J Popul Data Sci* 2018.

Junior HA de O, Santos JD dos, Acurcio F, Almeida A, Kakehasi A, Alvares J, et al. Poorer functionality is related to better quality of life response following the use of biological drugs: 6-month outcomes in a prospective cohort from the Public Health System (Sistema Único de Saúde), Minas Gerais, Brazil. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2015:403–12.

Kim J, Arias J, Gavura S. National and International Policies on the Use of Biosimilars: An Environmental Scan. *Can J Health Technol* 2024.

Kovitwanichkanont T, Raghunath S, Wang D, Kyi L, Pignataro S, Morton S, et al. Who is afraid of biosimilars? Openness to biosimilars in an Australian cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Intern Med J* 2020 Mar;50(3):374-377.

Kumar S, R K. The Biosimilar Revolution: Assessing the European Union's Approach to Biosimilarity, Interchangeability, Patient Access, and Its Market Analysis. *Cureus* 2024 Aug 29;16(8):e68103.

Leache L, Gutiérrez M, Tirapu B, Preciado J. Interchange of biosimilar medicines: effective, safe and efficient. *Bol Inf Farmacoter Navar* 2022.

Leal LF, Osorio-de-Castro CGS, Souza LJC de, Ferre F, Mota DM, Ito M, et al. Data Sources for Drug Utilization Research in Brazil—DUR-BRA Study. *Front Pharmacol* 2022;12.

Lima-Dellamora E da C, Osorio-de-Castro CGS, Madruga LG dos SL, Azeredo TB. Utilização de registros de dispensação de medicamentos na mensuração da adesão: revisão crítica da literatura. *Cad Saúde Pública* 2017;33:e00136216.

Lima-Dellamora E da C, Caetano R, Osorio-de-Castro CGS. Dispensação de medicamentos do componente especializado em polos no Estado do Rio de Janeiro. Vol. 17, *Ciencia & Saude Coletiva* 2012;17(9):2387–96.

Luttropp K, Dalén J, Svedbom A, Dozier M, Black CM, Puenpatom A. Real-World Patient Experience of Switching Biologic Treatment in Inflammatory Arthritis and Ulcerative Colitis – A Systematic Literature Review. *Patient Prefer Adherence* 2020;14:309–20.

Madenidou A-V, Jeffries A, Varughese S, Jones S, Sari-Kouzel H, Veevers H, et al. Switching patients with inflammatory arthritis from Etanercept (Enbrel®) to the biosimilar drug, SB4 (Benepali®): A single-centre retrospective observational study in the UK and a review of the literature. *Mediterr J Rheumatol* 2019;30:69–75.

Martins A, Giordani F, Guaraldo L, Tognoni G, Rozenfeld S. Adverse drug events identified in hospitalized patients in Brazil by International Classification of Diseases (ICD-10) code listings. *Cad Saude Publica* 2018:e00222417.

Martins NFF, Abreu DPG, Silva BT da, Semedo DS dos RC, Pelzer MT, Ienczak FS. Functional health literacy and adherence to the medication in older adults: integrative review. Rev Bras Enferm [Internet]. 2017Jul;70(4):868–74.

Mega T, Silva R. Expenditure of biological drugs for rheumatoid arthritis treatment in the Brazilian public health system. *Rev Saúde Pública* 2023.

Moita B, Robalo J, Duarte A, Santana R. A utilização de fontes administrativas de dados na estimação da adesão terapêutica aos antagonistas dos recetores da angiotensina. *Rev Port Saúde Pública* 2016;34:20–9.

Montastruc J-L, Benevent J, Montastruc F, Bagheri H, Despas F, Lapeyre-Mestre M, et al. What is pharmacoepidemiology? Definition, methods, interest and clinical applications. *Therapie* 2019;74:169–74.

Moore N, Blin P, Droz C. Pharmacoepidemiology. *Handb Exp Pharmacol* 2019;260:433–51.

Moreira AJ, Prata WM, Acúrcio F de A, Guerra A, Álvares-Teodoro J. PP75 Treatment Of Rheumatoid Arthritis In The Single Health System: Profile Of Medication Use And Expenses. *Int J Technol Assess Health Care* 2024:S86–S86.

Moorkens E, Vulto AG, Huys I, Dylst P, Godman B, Keuerleber S, et al. (2017) Policies for biosimilar uptake in Europe: An overview. PLoS ONE 12(12): e0190147

Mosegui GBG, Villar FA, Vianna CMDM, Rojas PG. Biosimilar medicine price analysis in brazil: the antirheumatic case. *Asian J Pharm Clin Res* 2020:170–3.

Narayanan S. SAT0094 Relationship between the Duration of Rheumatology Practice Experience and Likelihood of Use and Perception towards Biosimilars in Rheumatoid Arthritis Arena. *Ann Rheum Dis* 2014:624–624.

Neto AV de S, Souza M de O, Andrade GF. Biofármacos usados para o tratamento de artrite reumatoide: uma revisão de literatura: Biopharmaceuticals used in the treatment of rheumatoid arthritis: a literature review. *Health Biosci* 2022;3:5–29.

Neto PTPF, Nunes PHC, Vargas M. [Interchangeability of biological products in the Brazilian Unified National Health System (SUS): the main regulatory challenges]. *Cad Saude Publica* 2019:e00053519.

Odinet JS, Day CE, Cruz JL, Heindel GA. The Biosimilar Nocebo Effect? A Systematic Review of Double-Blinded Versus Open-Label Studies. *J Manag Care Spec Pharm* 2018.

Oliveira ALB, Lima EC, Campos M, Luiza V. Drugs for rheumatoid arthritis provided by the Unified Health System in 2019 in Brazil: a cohort study. *Ciênc Amp Saúde Coletiva* 2023.

Oliveira ALB, Lima EC, Campos M, Luiza VL. Medicamentos para artrite reumatoide fornecidos pelo Sistema Único de Saúde em 2019 no Brasil: estudo de coorte. *Ciênc Saúde Coletiva* 2023;28:1443–56. https://doi.org/10.1590/1413-81232023285.13482022.

Osterberg L, Blaschke T. Adherence to Medication. *N Engl J Med* 2005;353:487–97.

Passos MMB dos, Barbosa GS, Costa MR da. Análises das autorizações de procedimentos de alta complexidade de medicamentos para pacientes transplantados renais do Estado do Rio de Janeiro. *Res Soc Dev* 2021;10:e3110514522–e3110514522.

Pereira R, Dias LV, Ávila J, Santos N, Gurgel EI, Cherchiglia M, et al. Unified health database creation: 125 million brazilian cohort from information systems of hospital, outpatient, births, notifications and mortalities. *Int J Popul Data Sci* 2017 Apr 19;1(1):225.

Pires F. Ambiente para extração de informação epidemiológica a partir da mineração de dez anos de dados do Sistema Público de Saúde. *Tese (doutorado),* Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2013.

Raebel MA, Schmittdiel J, Karter AJ, Konieczny JL, Steiner JF. Standardizing Terminology and Definitions of Medication Adherence and Persistence in Research employing Electronic Databases. *Med Care* 2013;51:S11–21.

Rahalkar H, Sheppard A and Salek S (2021) Comparison of BRICS-TM Countries' Biosimilar Regulatory Frameworks With Australia, Canada and Switzerland: Benchmarking Best Practices. Front. Pharmacol. 12:711361.

Rover MRM, Faraco EB, Vargas-Peláez CM, Colussi CF, Storpirtis S, Farias MR, et al. Access to high-priced medicines: inequalities in the organization and the results among Brazilian states. *Cienc Saude Coletiva* 2021:5499–508.

Rover MRM, Vargas-Peláez CM, Farias MR, Leite SN. Da organização do sistema à fragmentação do cuidado: a percepção de usuários, médicos e farmacêuticos sobre o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. *Physis*. 2016Apr;26(2):691–711.

Santos A, Barbosa A, Taminato A, Malbouisson I, Laredo F. Características demográficas e utilização de recursos por pacientes com dermatite atópica no Sistema Único de Saúde (SUS). *JBES - J Bras Econ Saúde* 2021.

Santos AB dos, Martins AR, Leitão JMS de R, Barros ÁGT de S, Cavalcante GL, Menese CE da S, et al. Perfil fármaco epidemiológico de portadores de artrite reumatoide. *Rev Eletrônica Acervo Saúde* 2018;6(3): 9709-9725.

Santos JD dos, Júnior AGG, Silva MD da, Almeida A, Acurcio F, Álvares-Teodoro J. First line of biological drugs in rheumatoid arthritis: a medication persistence analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2019:363–70.

Scheiman-Elazary A, Duan L, Shourt C, Agrawal H, Ellashof D, Cameron-Hay M, et al. The Rate of Adherence to Antiarthritis Medications and Associated Factors among Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Literature Review and Metaanalysis. *J Rheumatol* 2016:512–23.

Schneiders, Roberto Eduardo. Caracterização dos gastos do Ministério da Saúde com medicamentos para artrite reumatoide, no âmbito do componente especializado da assistência farmacêutica, no período de 2008 a 2009. 2012. Dissertação (*Mestrado em Ciências da Saúde*), Brasília: Universidade de Brasília; 2012; 2012.

Schneiders RE, Ronsoni R de M, Sarti FM, Nita ME, Bastos E de A, Zimmermann IR, et al. Fatores associados à taxa de difusão das inovações: um estudo piloto desde a perspectiva do Sistema Único de Saúde. *Cad Saúde Pública* 2016;32.

Scheinberg MA, Felix PAO, Kos IA, Andrade MDA, Azevedo VF. Parceria para o desenvolvimento produtivo com produtos biossimilares: perspectivas de acesso a produtos biológicos no mercado brasileiro. *Einstein São Paulo* 2018;16:eRW4175.

Silva GD, Izidoro JB, Costa JP, Rabelo FLA, Abreu AAP, Tolentino MJM, et al. 1. Fatel K de O, Rover MRM, Mendes S, Leite SN, Storpirtis S. Challenges in the management of high-priced drugs in the SUS: evaluation of Pharmaceutical Policy in São Paulo, Brazil. Vol. 26 11, Ciencia & saude coletiva 2021. p. 5481–98.

Silva GD, Izidoro JB, Costa JP, Rabelo FLA, Abreu AAP, Tolentino MJM, et al. Implementação da descentralização do componente especializado em Minas Gerais. Jornal de Assistência Farmacêutica e Farmacoeconomia 2023;1(s. 2):54.

Silva LT, Modesto A, Oliveira RA, Amaral R, Lopes FM. Hospitalizations and adverse drug events in the Brazilian unified health system: a ten-year retrospective analysis of routine data. *Rev Saúde Pública* 2022.

Silva MRR da, Santos JBR dos, Almeida AM, Alvares-Teodoro J, Kakehasi AM, Acurcio F de A. Access to high-cost medications for psoriatic arthritis in the National Health System in Brazil: the long path up to dispensation. *Adv rheumatol*. 2019;59:48

Silva GD da, Acúrcio F de A, Cherchiglia ML, Guerra Júnior AA, Andrade EIG. Medicamentos excepcionais para doença renal crônica: gastos e perfil de utilização em Minas Gerais, Brasil. *Cad Saúde Pública* 2011;27:357–68.

Soares C, Silva GA. Uso de registros de assistência farmacêutica do Sistema de Informações Ambulatorial para avaliação longitudinal de utilização e adesão a medicamentos. *Cad Saúde Coletiva* 2013;21:245–52.

Souza RC de, Freire SM, Almeida RT de. Sistema de informação para integrar os dados da assistência oncológica ambulatorial do Sistema Único de Saúde. *Cad Saúde Pública* 2010;26:1131–40.

Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, Kerschbaumer A, Sepriano A, Aletaha D, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis* 2023;82:3–18.

Tavares NUL, Bertoldi AD, Mengue SS, Arrais PSD, Luiza VL, Oliveira MA, et al.. Factors associated with low adherence to medicine treatment for chronic diseases in Brazil. Rev Saúde Pública [Internet]. 2016;50:10s.

Todoerti M, Favalli EG, Iannone F, Olivieri I, Benucci M, Cauli A, et al. Switch or swap strategy in rheumatoid arthritis patients failing TNF inhibitors? Results of a modified Italian Expert Consensus 2018. *Rheumatology*, 2018:57(7):vii42–vii53.

Trifirò G, Marcianò I, Ingrasciotta Y. Interchangeability of biosimilar and biological reference product: updated regulatory positions and pre- and post-marketing evidence. *Expert Opin Biol Ther* 2018:309–15.

Tundia N, Kotze P, Serrano JR, Abreu MM de, Skup M, Macaulay D, et al. Economic impact of expanded use of biologic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis and Crohn's disease in Argentina, Brazil, Colombia, and Mexico. *J Med Econ* 2016:1187–99.

Vrijens B, Geest S, Geest S, Hughes D, Przemyslaw K, Demonceau J, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol* 2012:691–705.

Waller J, Sullivan E, Piercy J, Black C, Kachroo S. Assessing physician and patient acceptance of infliximab biosimilars in rheumatoid arthritis, ankylosing spondyloarthritis and psoriatic arthritis across Germany. *Patient Prefer Adherence* 2017:519–30.

Wiens A, Grochocki MHC, Pontarolli DRS, Venson R, Correr C, Pontarolo R. Perfil dos usuários de anticitocinas disponibilizadas pelo Sistema Único de Saúde no estado do Paraná para o tratamento da artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol* 2012:208–13.

World Health Organization- WHO. Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action 2003. Disponível em: https://iris.who.int/handle/10665/42682. Acesso em 10 de janeiro de 2025.

Wu D, Luo Y, Li T, Zhao X, Lv T, Fang G, et al. Systemic complications of rheumatoid arthritis: Focus on pathogenesis and treatment. *Front Immunol* 2022;13:1051082.

Yaohao P, Mation LF. O Desafio do pareamento de grandes bases de dados : mapeamento de métodos de record linkage probabilístico e diagnóstico de sua viabilidade empírica. *IPEA- Texto para discussão*, 2018. Disponível em: https://repositorio.ipea.gov.br/bitstream/11058/8705/1/td_2420.pdf. Acesso em 04 de agosto de 2022.

Zureik M, Cuenot F, Bégaud B. Pharmacoepidemiology and public decision. *Therapie* 2023;78:549–51.

6. ARTIGO 1

Artigo publicado na Revista Ciência & Saúde Coletiva, Ciência & Saúde Coletiva, v. 31, n. 1, p. e14212025, jan. 2026. https://doi.org/10.1590/1413-81232026311.14212025 Disponível em: https://www.scielo.br/j/csc/a/JtQ5mnRsKC8jcmYp5VF845d/?lang=pt

Base Relacional para Estudos de Utilização de Medicamentos (EUM) no Brasil: Análise e Integração de Dados Ambulatoriais

Autores
Roberto Eduardo Schneiders[1,2*]
ORCID: 0000-0003-0135-2844
roberto.eduardo@saude.gov.br

Andréia Turmina Fontanella[2]
ORCID: 0000-0003-0455-9429
00225312@ufrgs.br

Ivan Ricardo Zimmermann[3]
ORCID: 0000-0001-7757-7519
ivan.zimmermann@unb.br

Sotero Serrate Mengue[2]
ORCID: 0000-0002-3349-8541
00004640@ufrgs.br

[1] Coordenação-Geral do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. Departamento de Assistência Farmacêutica. Ministério da Saúde
[2] Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia. Faculdade de Medicina. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, Brasil
[3] Faculdade de Ciências da Saúde. Universidade de Brasília. Brasília, DF, Brasil
*Autor para correspondência
Endereço: Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Sobreloja, Brasília-DF.
E-mail: roberto.eduardo@saude.gov.br

TÍTULO EM ESPANHOL

Base de Datos Relacional para Estudios de Utilización de Medicamentos (EUM) en Brasil: análisis e integración de datos ambulatórios

TÍTULO EM INGLÊS

Relational Database for Drug Utilization Studies (DUR) in Brazil: Analysis and Integration of Outpatient Data

Resumo

O estudo objetiva criar uma base de dados relacional unificada (BEM-SUS) para análise do uso de medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), integrando informações de diferentes fontes de dados do SUS. Foram considerados dados de dispensação de medicamentos do CEAF entre 2013-2022 a partir do download de 5.991 arquivos públicos do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS, referentes aos dados de Produção Ambulatorial (PA) e APAC Medicamentos (APAC-M), que continham 239.125.819 e 180.692.466 registros, respectivamente. O APAC-M possui 75,6% dos registros do PA, enquanto o PA carece de variáveis presentes nos arquivos APAC-M. A BEM-SUS foi construída a partir dos dados da PA, com a adição dos dados do APAC-M. O relacionamento determinístico permitiu o vínculo de 99,96% dos registros, resultando em 239.027.991 registros de 6.431.208 diferentes usuários. Estudos de utilização de medicamentos do CEAF devem considerar o tratamento prévio dos dados e vinculações entre os bancos de dados disponíveis. A construção da BEM-SUS demonstra a importância de integrar diferentes fontes de dados para a correta interpretação dos dados em estudos de utilização de medicamentos.

Descritores: Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica; Sistemas de Informação em Saúde; Uso de Medicamentos

Resumen

El estudio tiene como objetivo crear una base de datos relacional unificada (BEM-SUS) para analizar la utilización de medicamentos del Componente Especializado de los Servicios Farmacéuticos (CEAF), integrando información proveniente de distintas fuentes de datos del Sistema Único de Salud (SUS). Se consideraron datos sobre dispensación de medicamentos del CEAF entre 2013 y 2022, obtenidos mediante la descarga de 5.991 archivos públicos del Sistema de Información Ambulatoria del SUS, referentes a datos de Producción Ambulatoria (PA) y APAC Medicamentos (APAC-M), que contenían respectivamente 239.125.819 y

180.692.466 registros. APAC-M posee el 75,6% de los registros del PA, mientras que el PA carece de algunas variables presentes en APAC-M. BEM-SUS fue construida a partir de los datos de PA complementados con APAC-M. El relacionamiento determinístico permitió vincular el 99,96% de los registros, totalizando 239.027.991 registros de 6.431.208 usuarios diferentes. Los estudios sobre utilización de medicamentos del CEAF deben considerar el tratamiento previo de los datos y las vinculaciones entre las bases de datos disponibles. La construcción de la base BEM-SUS evidencia la importancia de integrar diferentes fuentes de datos para la correcta interpretación en los estudios de utilización de medicamentos.
Palabras clave: Medicamentos del Componente Especializado de los Servicios Farmacéuticos; Sistemas de Información en Salud; Utilización de Medicamentos

Abstract

The study aims to create a unified relational database (BEM-SUS) for analyzing the use of medicines from the Specialized Component of Pharmaceutical Assistance (CEAF) within the SUS. It integrates information from different SUS data sources and considers data on CEAF medicine dispensing from 2013 to 2022. The study is based on 5,991 public files from the SUS Ambulatory Information System, including data on Outpatient Production (PA) and APAC Medicines (APAC-M). The PA data contains 239,125,819 records, while the APAC-M data contains 180,692,466 records. APAC-M accounts for 75.6% of the PA records, and PA lacks variables in the APAC-M files. The BEM-SUS was constructed from PA data in addition to APAC-M data. Deterministic linking allowed the matching of 99.96% of the records, resulting in 239,027,991 records from 6,431,208 different users. The study emphasizes the importance of prior data treatment and linkages between available databases for a correct interpretation of the data in drug utilization studies (DUR).

Key Words: Drugs from the Specialized Component of Pharmaceutical Care; Health Information Systems; Drug Utilization

INTRODUÇÃO

Os Estudos de Utilização de Medicamentos (EUM) são uma ferramenta importante da farmacoepidemiologia que permitem o entendimento da interação entre os medicamentos e a população[1,2]. Tais estudos atendem a diferentes fins, como a descrição de padrões de uso de medicamentos; identificação de variações no perfil terapêutico ao longo do tempo; avaliação do efeito de medidas educativas, informativas e reguladoras; padrões de prescrição entre outros[1,3,4]. No âmbito da saúde pública, são fundamentais para o planejamento das ações em saúde, permitindo determinar prioridades de ação e apoiar a tomada de decisão[3-6].

Embora o uso de dados primários seja uma estratégia utilizada para a realização dos EUM, estes estudos demandam investimento, requerem tempo e costumam lidar com amostras de populações específicas. Neste contexto, os dados secundários, têm sido cada vez mais utilizados, demandando do pesquisador um olhar criterioso acerca da qualidade destes dados[7,8]. Adicionalmente, o paradigma das evidências de mundo real vem fortalecendo o interesse por dados assistenciais no contexto da regulação e avaliação em saúde[9].

Ao analisar a disponibilidade de bancos de dados aplicáveis aos EUM, cerca de 125 possíveis fontes já foram identificadas na América Latina, sendo, entretanto, apenas 30% publicamente acessíveis[10]. No Brasil, estima-se que estão disponíveis mais de 54 Sistemas de Informações em Saúde de abrangência nacional, sob a gestão do Departamento de Informática do SUS (DATASUS)[11]. Dentre estes, destaca-se o Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA-SUS), cujos dados estão acessíveis publicamente e permitem o controle e o monitoramento da produção ambulatorial da Atenção Primária e Especializada realizada pelos prestadores do SUS, sendo o principal SIS utilizado para EUM no país[10,11]. No âmbito da assistência farmacêutica, destaca-se a disponibilidade de registros individualizados de tratamentos disponibilizados por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) os quais fazem parte dos procedimentos ambulatoriais fornecidos mediante o registro de autorizações de procedimentos ambulatoriais (APAC)[10,11].

Os dados do SIA-SUS são disseminados publicamente pelo DATASUS de forma fragmentada, em diferentes arquivos. Aqueles de maior interesse para a pesquisa farmacoepidemiológica são: (i) o arquivo de produção ambulatorial (PA), que reúne as informações de todos os procedimentos ambulatoriais realizados pelos estabelecimentos brasileiros que prestam serviços ao SUS e, (ii) aquele que reúne apenas os procedimentos ambulatoriais referentes aos medicamentos do CEAF (APAC-M). Uma limitação importante

disso diz respeito à unidade de registros, a qual é comumente disseminada em arquivos focados no número de procedimentos faturados e não de pacientes. Assim, a condução de EUM exige uma série de transformações dos dados disseminados de modo a viabilizar os objetivos da pesquisa[12].

Conforme o exposto, o uso do SIA-SUS como fonte de informações para EUM requer uma etapa prévia de tratamento dos dados, uma vez que o uso dos arquivos na sua forma bruta pode levar a resultados pouco representativos. Apesar disso, ainda são escassos os estudos que buscam validar as transformações necessárias destes bancos, assim como delimitar suas implicações e limitações para a adição em EUM. Desta forma, o objetivo deste estudo é analisar a consistência entre os bancos de registro de procedimentos ambulatoriais (PA e APAC) relacionados ao uso de medicamentos do CEAF e propor a construção de uma base de dados relacional e unificada - *Base de dados para Estudos de Utilização de Medicamentos do SUS (BEM-SUS)* - a fim de qualificar as fontes de informação para EUM no país.

MÉTODOS

Contexto

As dispensações do CEAF requerem aprovação prévia do gestor estadual para execução e, autorização do ente federal para ressarcimento dos recursos investidos na operação. Assim, cada solicitação de medicamentos do CEAF que cumpra com os critérios clínicos pertinentes, conforme Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da condição que se pretende tratar, precisa ter sua dispensação aprovada pela Secretaria Estadual de Saúde (SES) competente. Para fins de faturamento, é necessário que o órgão apresente ao Ministério da Saúde (MS) uma solicitação de Autorização de Procedimento Ambulatorial (APAC). Cada solicitação tem um código único e inclui: o código do estabelecimento responsável pela dispensação, conforme o Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES), os dados do usuário para o qual o procedimento se destina, e o código que identifica o procedimento (medicamento), conforme a Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Estas solicitações de APAC são enviadas mensalmente pelos Estados e são processadas a nível federal, retornando ao estado na forma de relatório, indicando se foram, ou não, autorizadas. Tanto os dados referentes às solicitações quanto aqueles sobre a autorização das APACs compõem o SIA-SUS. Em termos práticos, uma APAC autorizada significa que a União autorizou o faturamento daquele procedimento e que o Estado poderá executá-lo. Por outro lado, os custos de uma APAC não autorizada, se executada, recairão sobre os cofres da SES

competente. Uma APAC compreende a dispensação de um medicamento para uma indicação, por um período de até três meses a um usuário. Assim, a competência de uma APAC é de até 3 meses, ou até 3 dispensações, sendo mandatório que o Estado envie ao MS, a cada mês de competência, a quantidade de unidades farmacológicas dispensadas ao usuário, podendo ajustar esta quantidade para zero quando não houver a efetiva dispensação[12].

Embora seja intuitivo assumir que o arquivo APAC-M esteja contido no arquivo PA, essa não é uma verdade. É preciso considerar que o SIA-SUS propõe-se ao registro e acompanhamento das ações de saúde, bem como ao controle orçamentário e financeiro das mesmas, exigindo que o sistema permita consultas tanto a nível dos usuários atendidos quanto a nível de ações executadas e processos[12]. O arquivo APAC-M, por exemplo, inclui o Cartão Nacional de Saúde (CNS) do usuário de forma codificada (anonimizada), informação que permite a realização de uma coorte a partir de dados secundários. Contudo, este mesmo arquivo não inclui, necessariamente, o registro de todos os medicamentos que são dispensados a um usuário. No arquivo PA não consta o CNS do usuário, o que diminui as oportunidades de análise para EUM, porém inclui o registro de todos os medicamentos dispensados ao usuário[13]. Soma-se o fato de que a base de dados utilizada possui caráter contábil, sendo focada no processamento em relação ao medicamento e não no indivíduo. Desta forma, usuários em uso contínuo de medicamentos podem ter inúmeras registros, dificultando a análise de suas características individuais, assim como a identificação de sua trajetória no CEAF[14].

Acesso aos dados

A análise dos arquivos PA e APAC-M e posterior construção da BEM-SUS, foi realizada em três etapas (Figura 1). A primeira etapa compreendeu o download de 5.991 arquivos de dados do SIA-SUS (3.342 referentes à PA, e 2.759 à APAC-M). Cada arquivo representa a produção ambulatorial de um estado brasileiro em um determinado mês. O download foi realizado diretamente do repositório de dados do DATASUS, a partir de conexão FTP (ftp.datasus.gov.br), abrangendo todas as unidades federativas e os dados enviados pelas Secretarias Estaduais ao Ministério da Saúde no período de janeiro de 2013 até junho de 2022. Todos os arquivos foram acessados no formato DBC e somaram 2,9 terabytes de dados. Em seguida, foram descompactados para o formato DBF a partir do uso do programa *Tabwin* oferecido pelo próprio DATASUS.

A segunda etapa compreendeu a conversão dos arquivos DBF para o formato.SAV, e sua posterior unificação, tendo como resultado dois arquivos independentes: PA e APAC-M.

Para o arquivo PA foram considerados apenas os registros que se referiam aos procedimentos relacionados aos medicamentos do CEAF (procedimentos que iniciam com a numeração "*0604*", conforme a Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS), através de filtro aplicado à variável "PA_PROC_ID". Em ambos os arquivos (PA e APAC-M) foram mantidos apenas os registros cuja competência compreendia o período entre janeiro de 2013 e março de 2022 (filtros aplicados às variáveis PA_CMP e AP_CMP, respectivamente).

A terceira e última etapa, tratou-se da construção de um banco de dados relacional (BEM-SUS). Para tanto, foram selecionadas apenas as variáveis de interesse para EUM de ambos os arquivos (PA e APAC-M) (Quadro 1). Em seguida, foram excluídos os registros duplicados do arquivo APAC-M; sendo considerados duplicados registros de dados iguais para as variáveis: número de autorização da APAC (AP_AUTORIZ e PA_AUTORIZ), mês de dispensação do medicamento (AP_CMP e PA_CMP) e mês de envio dos dados pela SES (AP_MVM e PA_MVM). Por fim, a BEM-SUS foi construída a partir da inclusão do CNS do usuário, disponível no arquivo APAC-M, no arquivo PA (Figura 1). A inclusão do CNS do usuário foi realizada a partir de relacionamento determinístico de dados, tendo como variáveis identificadoras de caso (chave primária) as mesmas que foram utilizadas para a exclusão de duplicatas (15). Para cada codificação distinta do CNS obtido, considerou-se um usuário distinto.

Para as análises, os medicamentos do CEAF foram classificados de acordo com o segundo e terceiro nível da *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) da Organização Mundial de Saúde, enquanto a condição que se pretende tratar, ou indicação de uso de cada medicamento, foi categorizado segundo sua categoria pela 10ª Revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10) (16,17). Foram consideradas como efetivamente dispensadas as competências de APAC com quantidade produzida (PA_QTDPRO) superior a zero, e como faturadas as competências cuja quantidade aprovada pelo MS (PA_QTDAPR) era superior a zero.

As etapas de transformação e análise foram conduzidas com apoio do programa *Satistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 28.0® para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA) (18).

RESULTADOS

Análise dos arquivos PA e APAC-M

Os arquivos PA e APAC-M apresentam 239.125.819 e 180.692.466 registros, respectivamente. Cada caso representa uma de até três competências de uma APAC. Em outras palavras, pode-se dizer que um caso identifica um medicamento para uma indicação (CID-10), a ser utilizado por um usuário em um determinado mês.

Ao analisar os diferentes arquivos (PA e APAC-M), observou-se que todos os registros constantes no arquivo APAC-M também aparecem no arquivo PA. Contudo, o arquivo APAC-M apresenta apenas 75,6% de todos os registros do arquivo PA. Foi observado menor número de casos no arquivo APAC-M para todos os trimestres analisados (Figura 2A), independentemente da faixa etária, região de residência ou sexo dos usuários ao qual se referia aquela competência APAC. Quando considerados os registros que se referiam a usuários com menos de um ano de idade identificou-se que apenas 20,6% daqueles que constavam no arquivo PA também apareciam no arquivo APAC-M (Tabela 1).

O sub-registro observado no arquivo APAC-M, em relação ao arquivo PA, também ocorreu de forma irrestrita à indicação ou categoria ATC do medicamento (Tabela 1). A indicação (CID-10) com menor proporção de registros encontrados no arquivo APAC-M foi "doenças do olho e anexos (46,9%), seguido de "doenças do aparelho geniturinário" (48,9%) e "fatores que exercem influência sobre o estado de saúde e o contato com serviços de saúde" (49,6%). Considerando o agrupamento da ATC, a maior proporção de sub-registro ocorreu para "medicamentos para transtornos relacionados à acidez" (9,8% dos casos encontrados). Ademais, há registros que aparecem apenas no arquivo PA: referentes aos medicamentos imunoglobulina humana 3,0 gramas e octreotida 0,5mg/ml. Dos 344 diferentes medicamentos ao qual se referem os registros do arquivo PA, 71 (20%) possuem menos da metade dos registros relacionados no arquivo APAC-M.

Análise da BEM-SUS

Uma vez consolidados os arquivos PA e APAC-M, formou-se a BEM-SUS. A base de dados unificada apresenta os mesmos 239.125.819 registros do arquivo PA, com a inclusão da informação CNS codificado do usuário, proveniente do arquivo APAC-PA. O relacionamento determinístico dos dados permitiu o vínculo de 99,96% dos registros, remanescendo 97.828 registros (0,04%) para os quais a informação CNS está ausente. Desta forma, a BEM-SUS apresenta 239.027.991 registros vinculados referentes a 6.431.208 diferentes usuários, além de 97.828 para os quais não há vínculo com usuário.

Do total de registros da BEM-SUS, 84% representam casos que geraram a efetiva dispensação do medicamento e 82% referem-se a competências com faturamento autorizado pelo MS (Figura 2B). A diferença absoluta entre registros dispensados e faturados é de 42.201.364 (17,5%) casos durante o período analisado.

Segundo análise pela categoria de CID-10, os casos relacionados a "neoplasias" são aqueles que mais apresentam competências que não geraram a efetiva dispensação do medicamento (34%). Por outro lado, os códigos categorizados como "fatores que exercem influência sobre o estado de saúde e o contato com serviços de saúde" e "algumas doenças infecciosas e parasitárias" apresentaram dispensação efetiva em mais de 90% dos registros. Se consideradas as subcategorias temos que os CID-10 B34, B22 e G51, G82 e G25 apresentaram a maior proporção de registro com dispensação não efetivada (aproximadamente 45%), enquanto os CID-10 G35, Z94, B18, G12 e E74 apresentaram mais de 90% dos registros com alguma quantidade dispensada.

Para 35 medicamentos, mais da metade dos registros não apresentam quantidade dispensada, enquanto para outros a quantidade dispensada foi igual a zero (Tabela 2). Ao analisar pelo segundo nível da ATC, a proporção de registros que possuem maior número de casos de dispensação efetivada foram para os "antivirais para uso sistêmico (92%). Outrossim, 96% dos registros dos "Medicamentos para transtornos relacionados à acidez" possuem quantidade dispensada igual a zero.

DISCUSSÃO

Há um número crescente de publicações que utilizam os arquivos de produção ambulatorial para inferir sobre a dispensação e uso de medicamentos no Brasil; porém carentes de detalhamento metodológico quanto à seleção e tratamento dos dados analisados.

Conforme mostram os resultados, os arquivos PA e APAC-M apresentam fragilidades com implicação direta aos resultados. Embora o uso dos arquivos APAC-M permita análises que considerem os usuários como unidade de observação, estima-se que seu uso sem a devida vinculação com os arquivos do banco PA acarretaria resultados subestimados em aproximadamente 25%. No arquivo APAC-M não é possível verificar os registros que houve a efetiva dispensação do medicamento; assim, a subestimação do número de usuários atendidos tende a ser ainda maior. A consideração exclusiva dos dados dos arquivos PA, por sua vez, além de não permitir análises a nível de usuário, pode levar a uma superestimação de 16% dos resultados, caso não sejam desconsiderados os registros em que não houve a

dispensação efetiva do medicamento, ou de 18% caso o objeto de interesse se restrinja às dispensações faturadas pelo Ministério da Saúde.

Para entender os motivos que levam à subestimação dos registros nos arquivos de APAC-M é necessário conhecer o fluxo de execução do CEAF e a operacionalização da APAC no SIA-SUS. Para que o usuário tenha acesso aos medicamentos é necessário que faça uma solicitação à SES, a partir da entrega do Laudo de Solicitação de Medicamentos (LME), acompanhado de documentos clínicos. Cada LME comporta o preenchimento de múltiplos medicamentos, para apenas uma indicação (CID-10). É a partir das informações desta LME que o estado alimenta o SIA-SUS. Por mais que sejam registrados dois medicamentos diferentes no SIA-SUS, se forem destinados ao mesmo usuário para a mesma condição de saúde, a informação disseminada pelo arquivo APAC-M contemplará apenas um destes medicamentos (um registro por LME), acarretando na subestimação da informação. Essa alegação fica evidenciada quando analisados os registros referentes às "doenças do olho e anexo", que incluem o glaucoma (apenas 46,9% dos registros constantes no arquivo PA aparecem no arquivo APAC-M), já que o tratamento desta condição envolve a combinação de diferentes medicamentos. Tal sistemática pode gerar inconsistências importantes, já que em um mês poderá haver o medicamento A e no outro, o medicamento B, o que dificulta ainda mais a execução de análises farmacoepidemiológicas a partir deste conjunto de dados.

A superestimação dos dados de utilização de medicamentos no arquivo PA refere-se à vigência de uma APAC. Quando o usuário possui solicitação aprovada pela SES, possui o direito de retirar este medicamento por um determinado período, que pode ser de até 3 (nos anos de 2013 – 2019), ou 6 meses (2019 -2022). Assim, são geradas 1 ou 2 APAC para cada LME. Supondo que o período aprovado para dispensação seja de 3 meses, o estado deve enviar as informações para o SIA-SUS nesses três períodos independentemente se houve a efetiva dispensação. Nesse caso, no campo relacionado à quantidade dispensada do medicamento no SIA-SUS será zero.

Ainda sobre o tempo de vigência, é importante considerar que o registro dos procedimentos no SIA-SUS é realizado para todas APACs apresentadas pelas SES. Caso haja a aprovação do pedido e geração da APAC e o usuário não faça a retirada do medicamento em um determinado mês, o registro deste procedimento não é excluído, porém a quantidade dispensada permanecerá igual a zero. Casos com esta característica representam dispensações que não ocorreram, e que podem superestimar os resultados. Tal limitação pode ser contornada

a partir da aplicação de filtros de análise, ou de seleção de casos específicos, motivo pelo qual os arquivos PA são preferidos em relação ao APAC-M.

Apesar das fragilidades identificadas serem marcantes, em especial se considerado o arquivo APAC-M, não foram encontrados outros estudos que tenham apresentado ou discutido tais questões como potenciais limitações à análise destes dados. O que se observa nas publicações realizadas a partir dos dados do SIA-SUS[19-26], sejam de EUM quanto para estimativa do número de usuários ou de análise de impacto orçamentário para inclusão de medicamentos no âmbito do SUS, é que muitas vezes não é informado qual foi o arquivo considerado para a análise dos dados; e, quando informado que o arquivo utilizado foi o APAC-M, não há qualquer menção a limitações, provocando incerteza acerca da validade dos resultados produzidos a partir destes conjuntos de dados até hoje.

Como forma de contornar as fragilidades reveladas propõe-se a construção de uma base de dados relacional: BEM-SUS. Além de representar o total real de procedimentos efetivamente executados pelo CEAF, permite a realização de análises de dados considerando duas unidades de observação distintas: medicamentos e usuários. Explica-se: embora o arquivo PA seja preferido para análises de medicamentos do CEAF, esse não traz informação acerca do número do CNS de o usuário; já o arquivo APAC-M o traz, permitindo que sejam realizadas análises tendo o usuário como unidade de observação. Assim, relacionando os dois arquivos PA e APAC-M constrói-se um conjunto de dados pelo qual podem ser realizadas análises farmacoepidemiológicas, incluindo coortes retrospectivas. Iniciativas de integração de bases de dados do DATASUS já tem sido propostas, mas com escopos distintos, como o SISONCO e a base nacional de dados de Terapia Renal Substitutiva[27,28].

Optou-se por manter os registros em que não foi efetivada a dispensação pois trata-se de uma métrica importante para análise retrospectiva de adesão do medicamento ao longo do tempo. Da mesma forma, as variáveis relacionadas a quantidade do medicamento dispensada e a aprovada pelo MS foram mantidas na base pois possuem propósitos distintos: enquanto a quantidade produzida informada pelo estado constitui na efetiva dispensação do medicamento ao usuário, sendo útil para EUM, a quantidade aprovada pode medir o gasto a ser financiado pelo MS. A diferença no número de registros e de usuários ao considerar o total de registros em comparação com os registros que possuem uma quantidade de medicamentos dispensada ou aprovada é grande o suficiente para considerar a necessidade de tratamento dos dados para EUM.

O número de usuários identificados na BEM-SUS (6.431.208) é semelhante ao encontrado em estudo que analisou os arquivos APAC-M entre 2008 e 2019 (6.505.722). Os dados relacionados ao sexo e faixa etária também são semelhantes, o que corrobora a consistência dos dados encontrados[29].

Ao proporcionar uma visão mais abrangente do perfil de utilização de medicamentos, a BEM-SUS auxilia na identificação de utilização e adesão de medicamentos de forma mais robusta e confiável. Dessa forma, a base possui o potencial de contribui diretamente para a otimização dos recursos e a melhoria da qualidade da assistência farmacêutica oferecida à população.

A construção de uma base de dados desta envergadura não é uma novidade, pois outros autores já haviam identificado a carência de tal ferramenta e proposto sua construção[29,30]. Contudo, tal tarefa se constitui em um processo dinâmico, já que os dados utilizados são provenientes de diferentes fontes/arquivos e seu registro e disseminação pode ser alterado ao longo do tempo, seja por modificações à nível de gestão e execução do componente ou à nível de gestão e estruturação dos próprios arquivos pelo Datasus, por exemplo. Soma-se a fragilidade da documentação e registro, não apenas das alterações que ocorrem (por exemplo, a mudança de competência de 3 para 6 meses por LME e a renovação automática do LME e de processamento de APAC ocorrida durante a pandemia de COVID-19)[31]. Portanto, o que se apresenta neste artigo é uma proposta aprimorada do que já existia em literatura, já que se trata de uma base de dados centrada nas pessoas – que tem o usuário de medicamentos como unidade de observação principal – e que permite análises longitudinais, a exemplo da formação de coortes específicas, impossíveis de serem realizadas a partir dos arquivos de dados originais. Esta, contudo, não tem a pretensão de ser a versão final, admitindo que ainda possam existir questões ainda não identificadas e discutidas pelos autores, e que poderão ser apresentadas por outros pesquisadores que realizam EUM.

Uma das principais limitações deste estudo refere-se a possível duplicação de usuários, visto que um paciente pode possuir mais de um CNS[14,21,24]. Porém, em termos práticos, estima-se que raramente haverá um mesmo usuário cadastrado na base que utilize o mesmo medicamento para a mesma indicação e no mesmo mês.

CONCLUSÕES

A utilização dos arquivos de produção ambulatorial para EUM no âmbito do CEAF deve considerar a necessidade prévia das devidas transformações e vinculações entre os bancos

de dados disponíveis. Tais requisitos são consistentes com os aspectos operacionais desse Componente. A não consideração destes passos confere implicações na interpretação dos dados. Espera-se que os passos descritos para construção da BEM-SUS, bem como seus dados consolidados, possam ser utilizados para contribuir em futuros EUM, análises de impacto orçamentário de novas tecnologias e avaliação do uso racional de medicamentos, um dos pilares da Política Nacional da Assistência Farmacêutica.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

RES trabalhou na concepção, metodologia e resultados do artigo; ATF, nos resultados, discussão e revisão final; IRZ, na discussão e revisão final e; SSM, na metodologia, resultados e revisão final.

REFERÊNCIAS

1. Wattermark B, Elseviers M, Almarsdóttir AB, Andersen M, Benko R, Bennie M, Eriksson I, Godman B, Krska J, Poluzzi E, Taxis K, Stiche RV, Palcevski VV. Introduction to drug utilization research. Em: Wattermark B, Elseviers M, Almarsdóttir AB, Andersen M, Benko R, Bennie M, Eriksson I, Godman B, Krska J, Poluzzi E, Taxis K, Stiche RV, Palcevski VV, editores. *Drug Utilization Research*. Inglaterra: John Wiley & Sons, Ltd; 2016 p. 203–9.
2. Strom BL. When Should One Perform Pharmacoepidemiologic Studies? Em: Storm BL, Kimmel SE, Hennessy S, editores. *Pharmacoepidemiology*. Inglaterra: John Wiley & Sons, Ltd; 2019. p. 71–80.
3. Gagne JJ, Avorn J. The Role of Pharmacoepidemiology in the Healthcare System and Academia. Em: Storm BL, Kimmel SE, Hennessy S, editores. *Pharmacoepidemiology*. Inglaterra: John Wiley & Sons, Ltd; 2019. p. 81–97.
4. Melo DO de, Ribeiro E, Storpirtis S. A importância e a história dos estudos de utilização de medicamentos. *Rev Bras Ciênc Farm*. 2006; 42:475–85.
5. Osorio-de-Castro CGS. *Estudos de utilização de medicamentos: noções básicas*. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2000. 92 p
6. Ferreira-Da-Silva AL, Ribeiro RA, Santos VCC, Elias FTS, d'Oliveira ALP, Polanczyk CA. Diretriz para análises de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no Brasil. *Cad Saúde Pública* 2012; 28:1223–38.
7. Eriksson I, Ibáñez L. Secondary data sources for drug utilization research. Em: Wattermark B, Elseviers M, Almarsdóttir AB, Andersen M, Benko R, Bennie M, Eriksson I, Godman B, Krska J, Poluzzi E, Taxis K, Stiche RV, Palcevski VV, editores. *Drug Utilization Research*. Inglaterra: John Wiley & Sons, Ltd; 2016 p.. 39–48.
8. Salas M, Lopes LC, Godman B, Truter I, Hartzema AG, Wettermark B, Fadare J, Burger JR, Appenteng K, Donneyoung D, Arias A, Ankrah D, Ogunleye OO, Lubbe M, Horne L, Bernet J, Gómez-Galicia D, Estrada MCGE, Oluka MN, Massele A, Alesso L, Comoglio RH, Lima EC, Vilaseca C, Bergman U. Challenges facing drug utilization research in the Latin American region. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2020; 29(11):1353–63.
9. Dreyer NA. Strengthening evidence-based medicine with real-world evidence. *Lancet Healthy Longev* 2022; 3(10):e641–2.
10. Leal LF, Osorio-de-Castro CGS, Souza LJC de, Ferre F, Mota DM, Ito M, Elseviers M, Lima EC, Zimmerman IR, Fulone I, Caralho-Soares ML, Lopes LC. Data Sources for Drug Utilization Research in Brazil—DUR-BRA Study. *Front Pharmacol* 2022;12.
11. Coelho Neto GC, Chioro A. Afinal, quantos Sistemas de Informação em Saúde de base nacional existem no Brasil? *Cad Saúde Pública* 2021; 37:e00182119.
12. Giannotti EM, Fonseca FCS da, Panitz LM, organizadores. *Sistemas de informação da atenção à saúde: contextos históricos, avanços e perspectivas no SUS*. Brasília: Cidade Gráfica e Editora LTDA, 2015. p. 167 p.-167 p.
13. DATASUS [Internet]. Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA/SUS): disseminação de dados. Disponível em: https://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude-tabnet/

14. Brandão CMR, Guerra Júnior AA, Cherchiglia ML, Andrade EIG, Almeida AM, Dias da Silva G,Vanni de Queiroz O, Especialista DRF, Acyrcio FA. Gastos do Ministério da Saúde do Brasil com Medicamentos de Alto Custo: Uma Análise Centrada no Paciente. *Value Health* 2011; 14(5, Supplement):S71–7.
15. Yaohao P, Mation LF. *O Desafio do pareamento de grandes bases de dados: mapeamento de métodos de record linkage probabilístico e diagnóstico de sua viabilidade empírica*. Rio de Janeiro : Ipea, 2018.56 p.
16. Organização Mundial da Saúde. *CID-10 - Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde.* São Paulo: Edusp; 2008. 1056 p.
17. World Health Organization (WHO). *Guidelines for ATC classification and DDD assignment*. Oslo: WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology, 2022.
18. IBM SPSS Statistics [software de computador]. Versão 18. IBM Corp, 2018.
19. Passos MMB, Barbosa GS, Costa MR. Análises das autorizações de procedimentos de alta complexidade de medicamentos para pacientes transplantados renais do Estado do Rio de Janeiro. *Res Soc Dev.* 2021; 10:e3110514522.
20. Santos A, Barbosa A, Taminato A, Malbouisson I, Laredo F. Características demográficas e utilização de recursos por pacientes com dermatite atópica no Sistema Único de Saúde (SUS*). J Bras Econ Saúde* 2021; 13(3):279–87.
21. Schneiders RE, Ronsoni R de M, Sarti FM, Nita ME, Bastos E de A, Zimmermann IR, Ferreira FF. Fatores associados à taxa de difusão das inovações: um estudo piloto desde a perspectiva do Sistema Único de Saúde. *Cad Saúde Pública* 2016; 32:e00067516.
22. Silva GD da, Acúrcio F de A, Cherchiglia ML, Guerra Júnior AA, Andrade EIG. Medicamentos excepcionais para doença renal crônica: gastos e perfil de utilização em Minas Gerais, Brasil. *Cad Saúde Pública* 2011; 27(2).
23. Oliveira ALB, Lima EC, Campos M, Luiza VL. Medicamentos para artrite reumatoide fornecidos pelo Sistema Único de Saúde em 2019 no Brasil: estudo de coorte. *Ciênc Saúde Coletiva* 2023; 28:1443–56.
24. Nita ME, Campino ACC, Secoli SR, Sarti FM, Nobre MRC, Costa AMN,Ono-Nita SK, Carrilho FJ. *Avaliação de tecnologias em saúde: evidência clínica, análise econômica e análise de decisão*. Porto Alegre: Artmed, 2010.
25. Faleiros DR, Nunes da Silva E, Santos AC, Godman BB, Goncalves Pereira R, Guerra Junior AA. Adoption of new therapies in the treatment of Hepatitis: a verification of the accuracy of budget impact analysis to guide investment decisions. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2022; 22(6):927–39.
26. Duarte GV, Esteves de Carvalho AV, Romiti R, Gaspar A, Gomes de Melo T, Soares CP, Aguirre, AR. Generalized pustular psoriasis in Brazil: A public claims database study. *JAAD Int* 2022; 6:61–7.
27. Souza RC de, Freire SM, Almeida RT de. Sistema de informação para integrar os dados da assistência oncológica ambulatorial do Sistema Único de Saúde. *Cad Saúde Pública* 2010; 26:1131–40.
28. Cherchiglia ML, Guerra Júnior AA, Andrade EIG, Machado CJ, Acúrcio F de A, Meira Júnior W, Diniz de Paula B, Queiroz OV. A construção da base de dados nacional em

Terapia Renal Substitutiva (TRS) centrada no indivíduo: aplicação do método de linkage determinístico-probabilístico. *Rev Bras Estud Popul* 2007; 24:163–7.
29. Ferré F, Oliveira G de, Queiroz M de, Gonçalves F. Sala de Situação aberta com dados administrativos para gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas de tecnologias providas pelo SUS. Em: *Anais do XX Simpósio Brasileiro de Computação Aplicada à Saúde (SBCAS)*; 2020; Porto Alegre. p. 392-403
30. Santos R da S, Gutierrez MA. Minersus: ambiente computacional para extração de informações para a gestão da saúde pública por meio da mineração dos dados do SUS. *Rev Bras Eng Biomed* 2008; 77–90.
31. Lula-Barros DS, Damascena HL. Assistência farmacêutica na pandemia da Covid-19: uma pesquisa documental. *Trab Educ E Saúde* 2021; 19:e00323155.

Quadro 1: Variáveis de interesse para Estudos de Utilização de Medicamentos de acordo com os arquivos disponibilizados pelo Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA-SUS).

Descrição da variável	Nome da variável no arquivo APAC-M	Nome da variável no arquivo PA
Relacionadas ao usuário		
Número do CNS codificado	AP_CNSPCN	-
Idade (anos)	AP_NUIDADE	PA_IDADE
Código da idade	AP_COIDADE	-
Sexo	AP_SEXO	PA_SEXO
Raça/Cor	AP_RACACOR	PA_RACACOR
Etnia	AP_ETNIA	PA_ETNIA
Peso (kg)	AM_PESO	-
Altura (cm)	AM_ALTURA	-
Código da Nacionalidade	AP_UFNACIO	-
Código Unidade de Federação e do Município de Residência	AP_MUNPCN	PA_MUNPCN
CEP	AP_CEPPCN	-
Relacionadas ao tratamento		
Código do Estabelecimento no CNES do médico que prescreveu o medicamento no LME	AP_UNISOL	-
Data da prescrição no LME	AP_DTSOLIC	-
Código do medicamento na SIGTAP dispensado	AP_PRIPAL	PA_PROC_ID
Código da CID-10	AP_CIDPRI	PA_CIDPRI
Competência da dispensação do medicamento (mês/ano)	AP_CMP	PA_CMP
Quantidade dispensada do medicamento informada pela SES	-	PA_QTDPRO
Quantidade dispensada do medicamento informada pela SES e aprovada pelo Ministério da Saúde	-	PA_QTDAPR
Indicador de Óbito	AP_OBITO	PA_OBITO
Relacionadas ao procedimento administrativo		

Código da Unidade de Federação que dispensou o medicamento	AP_GESTAO	PA_GESTAO
Código do Estabelecimento no CNES que dispensou o medicamento	AP_CODUNI	PA_CODUNI
Número da APAC	AP_AUTORIZ	PA_AUTORIZ
Número APAC Anterior	AP_APACANT	-
Valor Total da APAC Aprovado	AP_VL_AP	PA_VALAPR

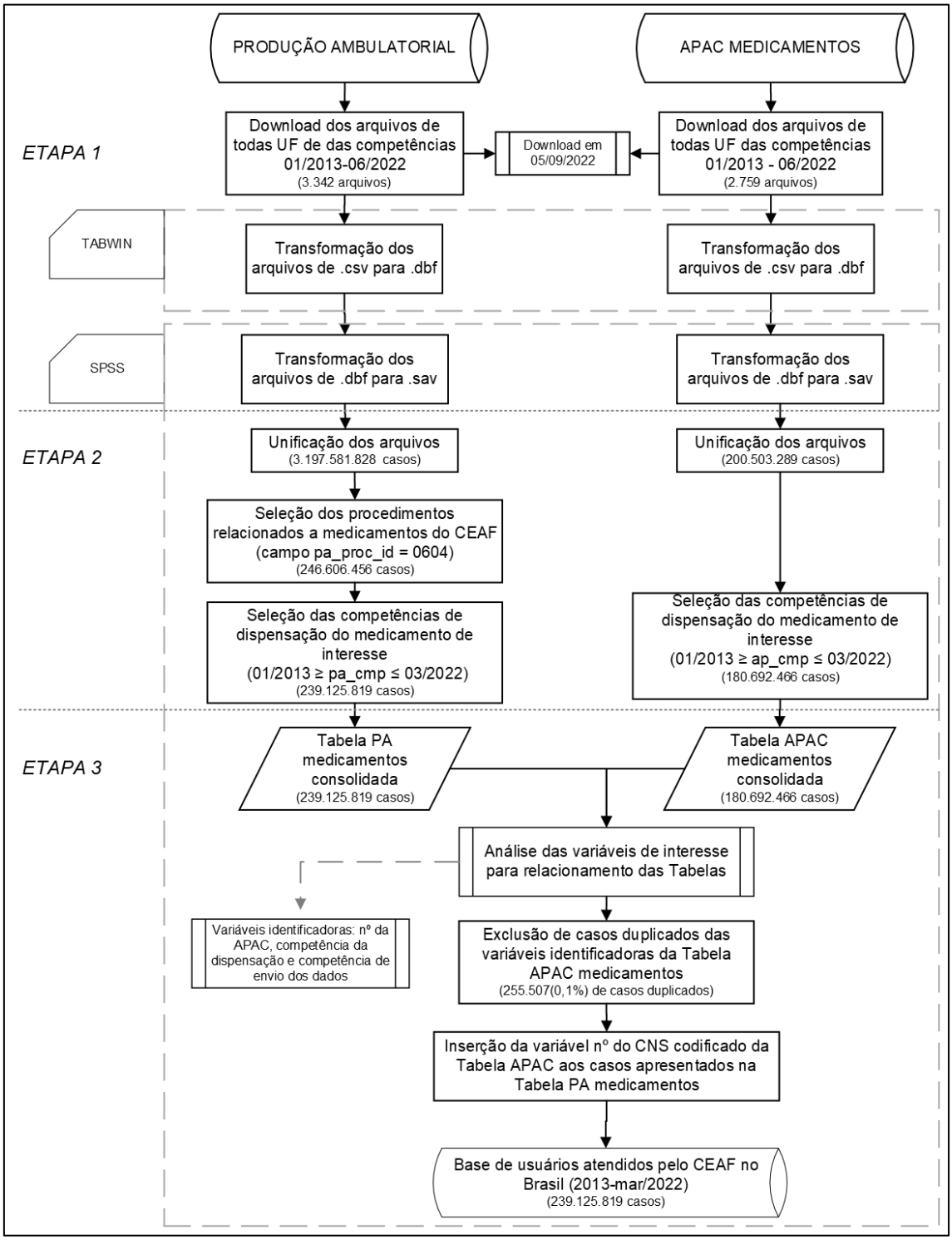


Figura 1: Fluxograma de construção da base relacional de usuários atendidos pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica entre 2013-março/2022.

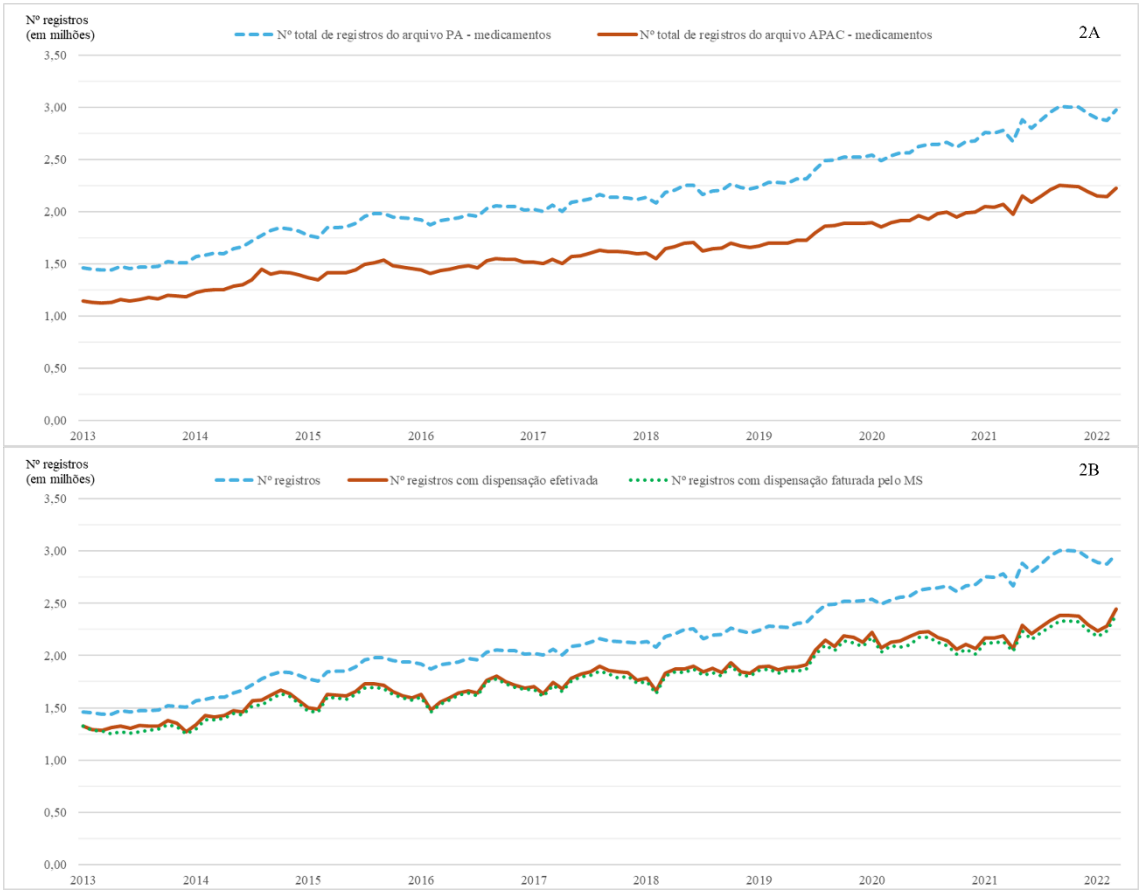


Figura 2: Número de registros relacionados a medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica entre janeiro de 2013 a março de 2022. *Figura 2A)* Comparação do número de registros entre as Tabelas PA medicamentos e APAC medicamentos; *Figura 2B*) Número de registros da BEM-SUS e sua estratificação segundo quantidade de registros efetivamente dispensados e aprovados pelo Ministério da Saúde.

Tabela 1: Comparativo entre o número de registro dos arquivos PA e APAC-M do SIA-SUS, referentes a medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, cuja competência compreende o período de janeiro de 2013 a março de 2022.

	Arquivo PA	**Arquivo APAC-M**	**%***
Nº registros	239.125.819	180.692.466	75,6%
Valor aprovado (R$)	5.654.738.097	5.661.067.731	100,1%
Sexo			
Feminino	135.181.492	104.371.212	77,2%
Masculino	103.944.327	76.321.254	73,4%
Idade			
Média	54,54	54,35	
Mediana	57,00	57,00	
Desvio Padrão	19,47	19,95	
Faixa etária			
Menor 1 ano	84.296	17.352	20,6%
1 a 19 anos	14.782.816	12.659.029	85,6%
20 a 39 anos	37.678.090	28.516.437	75,7%
40 a 59 anos	79.297.137	58.102.656	73,3%
60 a 79 anos	87.314.889	65.408.045	74,9%
80 anos e mais	19.968.591	15.988.947	80,1%
Região			
Norte	4.309.310	3.361.826	78,0%
Nordeste	35.942.680	25.620.040	71,3%
Centro-Oeste	13.996.755	10.322.522	73,7%
Sudeste	143.779.772	108.330.011	75,3%
Sul	40.999.474	33.058.067	80,6%
Vazio	97.828	-	
Categoria CID-10 BR			
Algumas doenças infecciosas e parasitárias	4.391.497	3.375.876	76,9%
Neoplasias	260.568	255.349	98,0%
Doenças do sangue e dos órgãos hematopoéticos e alguns transtornos imunitário	1.282.991	1.244.537	97,0%
Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas	37.220.618	33.614.257	90,3%
Transtornos mentais e comportamentais	32.593.065	27.633.771	84,8%
Doenças do sistema nervoso	26.696.292	22.389.775	83,9%
Doenças do olho e anexos	21.416.849	10.048.419	46,9%
Doenças do ouvido e da apófise mastóide	0	0	
Doenças do aparelho circulatório	2.147.136	2.022.301	94,2%
Doenças do aparelho respiratório	24.362.862	22.627.486	92,9%
Doenças do aparelho digestivo	9.294.520	6.999.617	75,3%

	Arquivo PA	Arquivo APAC-M	%*
Doenças da pele e do tecido subcutâneo	3.627.918	3.340.853	92,1%
Doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo	28.604.479	21.998.578	76,9%
Doenças do aparelho geniturinário	27.891.580	13.642.590	48,9%
Gravidez, parto e puerpério	11.305	11.300	100,0%
Algumas afecções originadas no período perinatal	0	0	
Malformações congênitas, deformidades e anomalias cromossômicas	229.942	203.753	88,6%
Sintomas, sinais e achados anormais de exames clínicos e de laboratório, não classificados em outra parte	4.785.927	4.076.888	85,2%
Lesões, envenenamento e algumas outras consequências de causas externas	306.999	256.912	83,7%
Causas externas de morbidade e de mortalidade	0	0	
Fatores que exercem influência sobre o estado de saúde e o contato com serviços de saúde	14.001.271	6.950.204	49,6%
CLASSIFICAÇÃO ATC - 2º e 3º nível (10 principais discrepâncias encontradas)			
Medicamentos para transtornos relacionados à acidez	164	16	9,8%
Preparações antianêmicas	17.943.172	9.116.125	50,8%
Outras preparações antianêmicas	11.883.415	5.617.847	47,3%
Anti-hipertensivos	171.558	82.680	48,2%
Preparações dermatológicas contendo conticosteróides	112.203	37.209	33,2%
Homeostasia do cálcio	1.712.889	684.783	40,0%
Antibacterianos para uso sistêmico	11.274	3.909	34,7%
Antiinflamatórios e antireumáticos	124.408	63.018	50,7%
Antiinflamatórios e antireumáticos, não esteroidais	69.295	8.464	12,2%
Agentes contra doenças obstrutivas das vias aéreas	24.365.921	22.627.864	92,9%
Outros medicamentos para doenças obstrutivas das vias aéreas, para inalação	988.007	339.433	34,4%
Oftalmológicos	21.343.806	9.975.175	46,7%
Todos os outros produtos terapêuticos	4.617.123	1.796.255	38,9%

*Proporção de registros do arquivo PA que constam no arquivo APAC-M.

Tabela 2: Comparativo entre o número de registros das Tabela APAC medicamentos e PA medicamentos dos produtos com maiores discrepâncias, no período de janeiro de 2013 a março de 2022.

Medicamento	Arquivo PA	Arquivo APAC-M	%	Medicamento	Arquivo PA	Arquivo APAC-M	%
Octreotida 0,5 mg/ml (ampola)	2	0	0%	Travoprosta 0,04 mg/ml (frasco)	3.528.912	1.331.179	38%
Imunoglobulina humana 3,0 g (frasco)	3	0	0%	Clobazam 20 mg (comprimido)	323.551	122.233	38%
Hidroxido de aluminio 300 mg (comprimido)	126	6	5%	Metotrexato 2,5 mg (comprimido)	3.796.251	1.436.368	38%
Daclatasvir 30 mg (comprimido)	15.208	998	7%	Sirolimo 2 mg (dragea)	203.675	78.970	39%
Ácido Nicotinico 750 mg (comprimido)	247	18	7%	Morfina 100 mg (cápsula)	5.327	2.103	39%
Boceprevir 200 mg (cápsula)	13.738	1.355	10%	Tacrolimo 1 mg (cápsula)	4.668.592	1.884.074	40%
Ácido Nicotinico 250mg (comprimido)	106	12	11%	Dorzolamida 20 mg/ml (frasco)	2.864.398	1.186.435	41%
Naproxeno 250 mg (comprimido)	9.558	1.126	12%	Imunoglobulina anti-hepatite B 600 UI (frasco)	24.988	10.645	43%
Naproxeno 500 mg (comprimido)	59.737	7.338	12%	Mesalazina 3g (enema)	26.619	11.565	43%
Pilocarpina 20 mg/ml (frasco)	23.195	3.294	14%	Ciclosporina 50 mg (cápsula)	933.736	406.220	44%
Telaprevir 375 mg (comprimido)	22.182	3.972	18%	Beclometasona 400 mcg (cápsula)	3.312	1.443	44%
Paricalcitol 5,0 mcg/ml (ampola)	512.895	102.557	20%	Glecaprevir 100mg + pibrentasvir 40 mg (comprimido)	6.615	2.912	44%
Timolol 5,0 mg/ml (por frasco)	5.784.860	1.235.380	21%	Mesalazina 1000 mg (supositorio)	390.974	173.622	44%
Hidroxido de aluminio 230 mg (comprimido)	36	8	22%	Metotrexato 25 mg/ml (ampola de 2 ml)	582.064	259.565	45%
Salbutamol 100 mcg (frasco)	174.341	42.501	24%	Mesalazina 500 mg (supositorio)	191.633	85.499	45%
Tacrolimo 5 mg (cápsula)	538.895	131.896	24%	Tolcapona 100 mg (comprimido)	4.054	1.814	45%
Cinacalcete 60 mg (comprimido)	41.399	10.796	26%	Everolimo 1 mg (comprimido)	243.496	109.402	45%
Sofosbuvir 400 mg (comprimido)	275.378	74.689	27%	Ciclosporina 25 mg (cápsula)	564.017	255.010	45%
Sirolimo 1mg/ml solucao oral (frasco)	11	3	27%	Ribavirina 250 mg (cápsula)	479.271	216.911	45%
Cinacalcete 30 mg (comprimido)	821.986	248.854	30%	Budesonida 200 mcg (frasco)	1.772	805	45%
Memantina 10 mg (comprimido)	251.942	76.495	30%	Fluvastatina 40 mg (cápsula)	11	5	45%

Budesonida 200 mcg po (frasco)	1.545	480	31%
Imunoglobulina anti-hepatite B 500 UI (frasco)	96	30	31%
Iloprosta 10 mcg/ml (ampola)	7.564	2.401	32%
Beclometasona 400 mcg (frasco)	11.532	3.698	32%
Clobetasol 0,5 mg/g (bisnaga)	100.818	32.922	33%
Budesonida 200 mcg (cápsula)	645.947	211.711	33%
Daclatasvir 60 mg (comprimido)	217.673	71.543	33%
Alfaepoetina 10.000 ui (frasco-ampola)	335.103	111.213	33%
Ácido nicotinico 500mg (comprimido)	8.435	2.881	34%
Tobramicina 300mg/5 ml (ampola)	11.274	3.909	35%
Mesalazina 1 g (enema)	35.697	12.464	35%
Sevelamer 800 mg (comprimido)	4.316.106	1.534.090	36%
Everolimo 0,75 mg (comprimido)	113.126	40.340	36%
Budesonida 400 mcg (cápsula)	306.446	110.571	36%
Clobetasol 0,5 mg/g (frasco)	11.385	4.287	38%
Ambrisentana 10mg (comprimido)	42.454	19.673	46%
Alfaepoetina 4.000 UI (frasco-ampola)	10.255.851	4.760.757	46%
Selegilina 5 mg (comprimido)	360.016	167.360	46%
Entacapona 200 mg (comprimido)	865.012	402.764	47%
Beclometasona 200 mcg (frasco)	1.522	721	47%
Mesalazina 250 mg (supositorio)	215.414	102.221	47%
Levetiracetam 750 mg (comprimido)	59.155	28.104	48%
Bosentana 125mg (comprimido)	84.329	40.070	48%
Rasagilina 1 mg (comprimido)	72.380	34.523	48%
Levetiracetam 100 mg /ml (frasco)	20.094	9.801	49%
Sapropterina 100 mg (comprimido)	108	53	49%
Bosentana 62,5mg (comprimido)	23.950	11.777	49%
Ciclosporina 100 mg (cápsula)	745.603	366.684	49%
Beclometasona 200 mcg (cápsula)	553	273	49%

7. ARTIGO 2

8. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

A principal contribuição metodológica desta Tese na pesquisa farmacoepidemiológica reside na concepção, construção e validação da Base de dados para Estudos de Utilização de Medicamentos do SUS (BEM-SUS). O primeiro artigo aborda uma barreira antiga e crítica para a pesquisa farmacoepidemiológica no Brasil, superando os desafios documentados no uso de sistemas de informação em saúde nacionais fragmentados. A BEM-SUS supera fragilidades metodológicas previamente ignoradas na literatura – como a subestimação de usuários ao usar apenas a base APAC-M ou a superestimação de dispensações ao usar apenas o PA – e viabiliza análises farmacoepidemiológicas mais robustas em nível nacional no âmbito do CEAF, pois é extensível a qualquer medicamento ou indicação padronizada neste Componente. Por meio de um relacionamento determinístico de dados com uma taxa de sucesso de 99,96%, a BEM-SUS integra os pontos fortes de ambas as fontes, criando uma base de dados unificada e centrada no paciente, com mais de 239 milhões de registros referentes a 6,4 milhões de usuários únicos em 10 anos. Essa integração transforma dados administrativos díspares e focados em procedimentos em uma ferramenta poderosa para a pesquisa longitudinal, alinhando-se às melhores práticas internacionais de integração de dados de saúde.

Esta tese não apenas responde a perguntas, mas, fundamentalmente, cria um arcabouço para formular novas e mais sofisticadas questões de pesquisa. A agenda a seguir flui diretamente das contribuições e limitações identificadas, delineando um caminho para futuras investigações que podem aprofundar o conhecimento e otimizar as políticas de saúde no Brasil.

No âmbito do planejamento, as evidências produzidas permitem antecipar demandas e orientar alocação de recursos no SUS. Conhecer os padrões de persistência terapêutica possibilita estimar de forma mais realista quantos pacientes tendem a permanecer em tratamento ao longo do tempo, evitando tanto o desabastecimento quanto o desperdício por compras excessivas. Ao mesmo tempo, a BEM-SUS tem o potencial de identificar os casos de descontinuidade do fármaco em virtude de troca para outra etapa do tratamento, o que pode inferir em falha terapêutica. Além disso, em caso de possibilidade de expansão da BEM-SUS para que se vincule com o Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) e o Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS) permitiria a condução de estudos com desfechos clínicos duros, como mortalidade, hospitalizações por eventos adversos e hospitalizações relacionadas à progressão da doença. Tal avanço moveria a pesquisa do campo da utilização e persistência para o da efetividade e segurança comparada, um passo crucial para a Avaliação de Tecnologias em Saúde.

Em relação à avaliação de tecnologias em saúde, os resultados fornecem insumos concretos para análises de efetividade e custo-efetividade pós-introdução. Evidenciou-se que o benefício teórico dos anti-TNF pode não se concretizar plenamente na prática se as pessoas não mantêm o tratamento, o que enfatiza que a avaliação de uma tecnologia deve incluir sua utilização real e não apenas sua eficácia em ensaios clínicos. Neste sentido, indicadores de persistência e adesão deveriam compor as avaliações de desempenho de medicamentos no SUS, complementando os dados clínicos tradicionais. Logo, a incorporação de novas terapias deve vir acompanhada de planos de manejo que promovam seu uso racional – incluindo educação em saúde, engajamento dos pacientes e oferta de suporte multiprofissional – de modo que a tecnologia alcance o efeito desejado no mundo real.

Em relação ao monitoramento, a implementação contínua da base BEM-SUS representa um instrumento valioso de acompanhamento da disponibilidade do medicamento. Com dados integrados e de abrangência nacional, torna-se factível acompanhar a utilização dos medicamentos de alto preço, identificando variações regionais, tendências de troca de tratamento e possíveis problemas de adesão ou distribuição do medicamento.

De forma geral, os resultados desta Tese proporcionaram não apenas elucidar o panorama atual do uso de biológicos na AR no SUS, como também forneceram ferramentas e direções para que futuros trabalhos possam aprofundar, validar e expandir esses achados. Espera-se que tais esforços continuados, com a integração de dados administrativos com informações clínicas e incorporando novos delineamentos investigativos, consolidem uma cultura de avaliação permanente das tecnologias em saúde, promovendo o uso racional de medicamentos e, assim, melhorando a qualidade da assistência farmacêutica e dos resultados em saúde no Brasil.

APÊNDICE 1: Principais **s**intaxes do SPSS para construção do Artigo 1

```
*Limpa arquivo PA apenas para medicamento do ceaf com variaveis de interesse*

GET FILE 'C:\Users\rober\Downloads\PASAVem4\PAPR115.SAV'.
STRING pa_proc_med (A4).
COMPUTE pa_proc_med = CHAR.SUBSTR (pa_proc_id,1,4).
SELECT IF pa_proc_med='0604'.


ALTER TYPE pa_coduni (F7.0) pa_gestao (F6.0)  pa_ufmun (F6.0)  pa_cnpjcpf (F14.0)  pa_cnpjmnt (F14.0)
pa_mvm (F6.0) pa_cmp (F6.0) pa_proc_id (A10)   pa_docorig (A1)
   pa_autoriz (A13)  pa_cnsmed (A15) pa_cbocod (F6.0) pa_motsai (F2.0) pa_obito (F1.0) pa_encerr (F1.0)
pa_perman (F1.0)  pa_alta (F1.0) pa_transf (F1.0) pa_cidpri (A4)
    pa_cidsec (A4) pa_cidcas (A4) pa_catend (A2) pa_idade (F3.0) pa_flidade (F1.0) pa_sexo (A1) pa_racacor
(F20.0) pa_munpcn (F6.0) pa_qtdpro (F11.0) pa_qtdapr (F11.0)
    pa_ufdif (F1.0) pa_mndif (F1.0) pa_indica (F1.0) pa_codoco (F1.0) pa_flqt (F1.0) pa_fler (F1.0) pa_etnia
(A4) pa_srv_c (A6) pa_ine (A10) pa_nat_jur (F4.0).
  EXECUTE.

SAVE OUTFILE 'C:\Users\rober\Downloads\PASAVem4\PAPR115LIMPA.SAV'/KEEP pa_coduni TO
pa_ufmun pa_cnpjcpf pa_cnpjmnt pa_mvm TO pa_proc_id pa_docorig TO pa_idade pa_flidade TO
pa_nat_jur.


GET FILE 'C:\Users\rober\Downloads\PASAVem4\PAPR1631.SAV'.
STRING pa_proc_med (A4).
COMPUTE pa_proc_med = CHAR.SUBSTR (pa_proc_id,1,4).
SELECT IF pa_proc_med='0604'.


ALTER TYPE pa_coduni (F7.0) pa_gestao (F6.0)  pa_ufmun (F6.0)  pa_cnpjcpf (F14.0)  pa_cnpjmnt (F14.0)
pa_mvm (F6.0) pa_cmp (F6.0) pa_proc_id (A10)   pa_docorig (A1)
   pa_autoriz (A13)  pa_cnsmed (A15) pa_cbocod (F6.0) pa_motsai (F2.0) pa_obito (F1.0) pa_encerr (F1.0)
pa_perman (F1.0)  pa_alta (F1.0) pa_transf (F1.0) pa_cidpri (A4)
    pa_cidsec (A4) pa_cidcas (A4) pa_catend (A2) pa_idade (F3.0) pa_flidade (F1.0) pa_sexo (A1) pa_racacor
(F20.0) pa_munpcn (F6.0) pa_qtdpro (F11.0) pa_qtdapr (F11.0)
    pa_ufdif (F1.0) pa_mndif (F1.0) pa_indica (F1.0) pa_codoco (F1.0) pa_flqt (F1.0) pa_fler (F1.0) pa_etnia
(A4) pa_srv_c (A6) pa_ine (A10) pa_nat_jur (F4.0).
  EXECUTE.

SAVE OUTFILE 'C:\Users\rober\Downloads\PASAVem4\PAPR1631LIMPA.SAV'/KEEP pa_coduni TO
pa_ufmun pa_cnpjcpf pa_cnpjmnt pa_mvm TO pa_proc_id pa_docorig TO pa_idade pa_flidade TO
pa_nat_jur.


*Unindo PA limpa em um único arquivo*


begin program python3.
rdir = r'C:\Users\rober\Downloads\PASAVem4\limpa'          #Specify folder containing .sav files.
import spss,os
fils = sorted([fil for fil in os.listdir(rdir) if fil.endswith('.SAV')])
spss.Submit('get file "%s/%s".'%(rdir,fils.pop(0)))
for rep in range(int(len(fils)/49) + 1):
```

```
    spss.Submit('add files file=*/%s.'%'/'.join(['file="%s"'%os.path.join(rdir,fil) for fil in fils[49*rep:49*rep +
min(49,len(fils)-49*rep)]]))
spss.Submit('exe.')
end program.

SAVE OUTFILE = 'C:\Users\rober\Downloads\PASAVem4\PAPRVAI.SAV'.


* Seleciona apenas as variáveis desejadas.

SAVE OUTFILE='C:\Users\rober\OneDrive\Documentos\UFRGS-
D\Biossimilar\testePR\PRUNIFICADOLIMPA.sav'
   /KEEP=ap_cnspcn pa_idade pa_sexo pa_racacor pa_munpcn ap_ceppcn ap_unisol pa_proc_id pa_cidpri
cmpdis pa_qtdpro pa_qtdapr pa_obito pa_gestao autoriz ap_apacant.

* Seleciona apenas os casos com 'pa_cidpri' de artrite reumatoide

SELECT IF (pa_cidpri = "M050" OR pa_cidpri = "M051" OR pa_cidpri = "M052" OR pa_cidpri = "M053"
OR pa_cidpri = "M058" OR pa_cidpri = "M060" OR pa_cidpri = "M068").

* Salva a base de dados filtrada.
SAVE OUTFILE='C:\Users\rober\OneDrive\Documentos\UFRGS-
D\Biossimilar\testePR\PRUNIFICADOLIMPA_AR.sav'.

* Criar nova coluna 'ano' com os primeiros 4 caracteres de 'cmpdis'.
STRING ano (A4).
COMPUTE ano = CHAR.SUBSTR(cmpdis, 1, 4).
EXECUTE.



* Criar variáveis de filtro.
DO IF (ano = "2019" OR ano = "2020" OR ano = "2021" OR ano = "2022" OR ano = "2023").
   COMPUTE filtro_ano = 1.
ELSE.
   COMPUTE filtro_ano = 0.
END IF.

DO IF (pa_idade > 18).
   COMPUTE filtro_idade = 1.
ELSE.
   COMPUTE filtro_idade = 0.
END IF.
EXECUTE.

* Filtrar os casos desejados.
SELECT IF (filtro_ano = 1 AND filtro_idade = 1).

* Salvar a base de dados filtrada.
SAVE OUTFILE='C:\Users\rober\OneDrive\Documentos\UFRGS-
D\Biossimilar\testePR\PRUNIFICADOLIMPA_AR_2019_2024_adultos.sav'.



* Adicionar rótulos para a variável 'pa_cidpri'.
VALUE LABELS pa_cidpri
   'M050' 'Síndrome de Felty'
   'M051' 'Doença reumatoide do pulmão'
```

```
   'M052' 'Vasculite reumatoide'
   'M053' 'Artrite reumatoide com comprometimento de outros órgãos e sistemas'
   'M058' 'Outras artrites reumatoides soropositivas'
   'M060' 'Artrite reumatoide soronegativa'
   'M068' 'Outras artrites reumatoides especificadas'.


* Adicionar rótulos para a variável 'pa_proc_id'.
VALUE LABELS pa_proc_id
   '0604080018' 'CLOROQUINA 150 MG (POR COMPRIMIDO)'
   '0604080034' 'HIDROXICLOROQUINA 200 MG (POR COMPRIMIDO)'
   '0604080026' 'HIDROXICLOROQUINA 400 MG (POR COMPRIMIDO)'
   '0604530021' 'METOTREXATO 2,5 MG (POR COMPRIMIDO)'
   '0604530030' 'METOTREXATO 25 MG/ML INJETAVEL (POR AMPOLA DE 2 ML)'
   '0604530048' 'METOTREXATO 25 MG/ML INJETAVEL (POR AMPOLA DE 20 ML)'
   '0604010095' 'SULFASSALAZINA 500 MG (POR COMPRIMIDO)'
   '0604380070' 'CERTOLIZUMABE PEGOL 200 MG/ML INJETÁVEL (POR SERINGA PREENCHIDA)'
   '0604380089' 'GOLIMUMABE 50 MG INJETÁVEL (POR SERINGA PREENCHIDA)'
   '0604380046' 'INFLIXIMABE 10 MG/ML INJETAVEL (POR FRASCO-AMPOLA COM 10 ML)
(ORIGINADOR)'
   '0604380119' 'INFLIXIMABE 10 MG /ML INJETÁVEL (POR FRASCO-AMPOLA COM 10 ML)
(BIOSSIMILAR A)'
   '0604380020' 'ETANERCEPTE 25 MG INJETÁVEL (POR FRASCO-AMPOLA OU SERINGA
PREENCHIDA)'
   '0604380100' 'ETANERCEPTE 50 MG INJETÁVEL (POR FRASCO-AMPOLA OU SERINGA
PREENCHIDA)(BIOSSIMILAR A)'
   '0604380038' 'ETANERCEPTE 50MG INJETAVEL (POR FRASCO-AMPOLA OU SERINGA
PREENCHIDA)(ORIGINADOR)'
   '0604380097' 'ADALIMUMABE 40 MG INJETAVEL (FRASCO AMPOLA)'
   '0604380011' 'ADALIMUMABE 40 MG INJETAVEL (POR SERINGA PREENCHIDA) (ORIGINADOR)'
   '0604380127' 'ADALIMUMABE 40 MG INJETÁVEL ( POR SERINGA PREENCHIDA)( BIOSSIMILAR
A)'
   '0604380135' 'ADALIMUMABE 40 MG INJETÁVEL (POR SERINGA PREENCHIDA) (BIOSSIMILAR
B)'
   '0604320140' 'ABATACEPTE 125 MG INJETÁVEL (POR SERINGA PREENCHIDA)'
   '0604320124' 'ABATACEPTE 250 MG INJETÁVEL (POR FRASCO AMPOLA)'
   '0604680023' 'RITUXIMABE 500 MG INJETÁVEL (POR FRASCO-AMPOLA DE 50 ML)
(ORIGINADOR)'
   '0604680031' 'RITUXIMABE 500 MG INJETÁVEL (POR FRASCO- AMPOLA DE 50
ML)(BIOSSIMILAR A)'
   '0604680040' 'RITUXIMABE 500 MG INJETÁVEL (POR FRASCO AMPOLA DE 50
ML)(BIOSSIMILAR B)'
   '0604320175' 'BARICITINIBE 2MG (POR COMPRIMIDO)'
   '0604320183' 'BARICITINIBE 4MG (POR COMPRIMIDO)'
   '0604320159' 'TOFACITINIBE 5 MG (POR COMPRIMIDO)'
   '0604320191' 'UPADACITINIBE 15 MG (POR COMPRIMIDO REVESTIDO DE LIBERAÇÃO
PROLONGADA)'
   '0604530013' 'AZATIOPRINA 50 MG (POR COMPRIMIDO)'
   '0604340010' 'CICLOSPORINA 10 MG (POR CAPSULA)'
   '0604340044' 'CICLOSPORINA 100 MG (POR CAPSULA)'
   '0604340052' 'CICLOSPORINA 100 MG/ML SOLUCAO ORAL (POR FRASCO DE 50 ML)'
   '0604340028' 'CICLOSPORINA 25 MG (POR CAPSULA)'
   '0604340036' 'CICLOSPORINA 50 MG (POR CAPSULA)'
   '0604320043' 'LEFLUNOMIDA 20 MG (POR COMPRIMIDO)'
   '0604690010' 'TOCILIZUMABE 20 MG/ML INJETAVEL (POR FRASCO-AMPOLA DE 4 ML)'
   '0604720025' 'NAPROXENO 500 MG (POR COMPRIMIDO)'.

EXECUTE.
```

```
* Abrir a base de dados filtrada com rótulos adicionados.
GET FILE='C:\Users\rober\OneDrive\Documentos\UFRGS-
D\Biossimilar\testePR\PRUNIFICADOLIMPA_AR_2019_2024_adultos_rotulado_proc.sav'.

* Criar a nova variável 'classe' com base na 'pa_proc_id'.
STRING classe (A20).
DO IF (pa_proc_id = "0604080018" OR pa_proc_id = "0604080034" OR pa_proc_id = "0604080026" OR
pa_proc_id = "0604530021" OR pa_proc_id = "0604530030" OR pa_proc_id = "0604530048" OR pa_proc_id
= "0604380020" OR pa_proc_id = "0604380097" OR pa_proc_id = "0604010095" OR pa_proc_id =
"0604320043").
   COMPUTE classe = "MMCDs".
ELSE IF (pa_proc_id = "0604380070" OR pa_proc_id = "0604380089").
   COMPUTE classe = "Anti_TNF".
ELSE IF (pa_proc_id = "0604380046" OR pa_proc_id = "0604380038" OR pa_proc_id = "0604380011").
   COMPUTE classe = "Originador".
ELSE IF (pa_proc_id = "0604380119" OR pa_proc_id = "0604380100" OR pa_proc_id = "0604380127" OR
pa_proc_id = "0604380135").
   COMPUTE classe = "Biossimilar".
ELSE IF (pa_proc_id = "0604320140" OR pa_proc_id = "0604320124" OR pa_proc_id = "0604690010").
   COMPUTE classe = "Nao_AntiTNF".
ELSE IF (pa_proc_id = "0604680023" OR pa_proc_id = "0604680031" OR pa_proc_id = "0604680040").
   COMPUTE classe = "Rituximabe".
ELSE IF (pa_proc_id = "0604320175" OR pa_proc_id = "0604320183" OR pa_proc_id = "0604320159" OR
pa_proc_id = "0604320191").
   COMPUTE classe = "MMCDsae".
ELSE IF (pa_proc_id = "0604530013" OR pa_proc_id = "0604340010" OR pa_proc_id = "0604340044" OR
pa_proc_id = "0604340052" OR pa_proc_id = "0604340028" OR pa_proc_id = "0604340036").
   COMPUTE classe = "Imunossupressores".
ELSE IF (pa_proc_id = "0604720025").
   COMPUTE classe = "AINE".
END IF.
EXECUTE.


*Unifica os arquivos APAC e PA*




GET
  FILE='C:\Users\rober\OneDrive\Documentos\UFRGS-D\Biossimilar\testePR\APAC.SAV'.
RENAME VARIABLES    (ap_autoriz=autoriz) (ap_mvm=cmp) (ap_cmp=cmpdis).
ALTER TYPE autoriz (A13)  cmp (A6) cmpdis(A6).
DATASET NAME apac.

DATASET ACTIVATE apac.
SORT CASES BY autoriz(A) cmp(A) cmpdis(A).
MATCH FILES
  /FILE=*
  /BY autoriz cmp cmpdis
  /FIRST=PrimaryFirst
  /LAST=PrimaryLast1.
DO IF (PrimaryFirst).
COMPUTE  MatchSequence=1-PrimaryLast1.
ELSE.
COMPUTE  MatchSequence=MatchSequence+1.
```

```
END IF.
LEAVE  MatchSequence.
FORMATS  MatchSequence (f7).
COMPUTE  InDupGrp=MatchSequence>0.
SORT CASES InDupGrp(D).
MATCH FILES
  /FILE=*
  /DROP=PrimaryFirst InDupGrp MatchSequence.
VARIABLE LABELS  PrimaryLast1 'Indicador de cada último caso correspondente como primário'.
VALUE LABELS  PrimaryLast1 0 'Caso duplicado' 1 'Caso primário'.
VARIABLE LEVEL  PrimaryLast1 (ORDINAL).
FREQUENCIES VARIABLES=PrimaryLast1.
EXECUTE.


DATASET ACTIVATE apac.
SELECT IF PrimaryLast1 =1.
EXECUTE.
DELETE VARIABLES PrimaryLast1  .
DATASET NAME apac2.

DATASET ACTIVATE apac2.
SORT CASES BY autoriz cmp cmpdis.



GET
  FILE='C:\Users\rober\OneDrive\Documentos\UFRGS-D\Biossimilar\testePR\PAPRVAI.SAV'.
RENAME VARIABLES    (pa_autoriz=autoriz) (pa_mvm=cmp) (pa_cmp=cmpdis).
ALTER TYPE autoriz (A13)  cmp (A6) cmpdis(A6).
SORT CASES BY autoriz cmp cmpdis.
DATASET NAME pa WINDOW=FRONT.


DATASET ACTIVATE pa.
MATCH FILES /FILE=*
  /TABLE='apac2'
  /BY autoriz cmp cmpdis .
EXECUTE.



* Exportar saída.
OUTPUT EXPORT
  /CONTENTS  EXPORT=ALL  LAYERS=ALL  MODELVIEWS=ALL
  /XLSX  DOCUMENTFILE='C:\Users\rober\OneDrive\Documentos\UFRGS-D\saida_join.xlsx'
     OPERATION=CREATEFILE  SHEET='aaa'
     LOCATION=LASTCOLUMN  NOTESCAPTIONS=NO.

DATASET ACTIVATE pa.
RECODE ap_cnspcn (MISSING=1) (ELSE=0) INTO cns_val.
VARIABLE LABELS  cns_val 'valida cns'.
EXECUTE.


FREQUENCIES VARIABLES=cns_val
  /ORDER=ANALYSIS.
```

```
*Análise descritiva da base PA


* Encoding: windows-1252.
ï»¿* Encoding: windows-1252.
*DADOS DESCRITIVOS DE PA 2013-MAI2022


GET FILE 'C:\Users\rober\OneDrive\Documentos\UFRGS-D\pa_med_cns_2013_mar2022.SAV'.
EXECUTE.


STRING UF (A2).
EXECUTE.

ALTER TYPE ap_gestao (A6).
EXECUTE.

COMPUTE UF = CHAR.SUBSTR (ap_gestao,1,2).
EXECUTE.

VALUE LABELS UF
   11'Rondônia'
   12'Acre'
   13'Amazonas'
   14'Roraima'
   15'Pará'
   16'Amapá'
   17'Tocantins'
   21'Maranhão'
   22'Piauí'
   23'Ceará'
   24'Rio Grande do Norte'
   25'Paraíba'
   26 'Pernambuco'
   27'Alagoas'
   28'Sergipe'
   29'Bahia'
   31'Minas Gerais'
   32'Espírito Santo'
   33'Rio de Janeiro'
   35'São Paulo'
   41'Paraná'
   42'Santa Catarina'
   43'Rio Grande do Sul'
   50'Mato Grosso do Sul'
   51'Mato Grosso'
   52'Goiás'
   53'Distrito Federal'.

RECODE UF (11 thru 17=1) (21 thru 29=2) (50 thru 53=3) (31 thru 35=4) (41 thru 43=5) INTO Regiao.
VARIABLE LABELS Regiao 'Regiao do Brasil'.
EXECUTE.
```

```
VALUE LABELS Regiao
      1 'Norte'
      2 'Nordeste'
      3 'Centro-Oeste'
      4 'Sudeste'
      5 'Sul'.


RECODE pa_idade (0=0) (1 thru 4=1) (5 thru 9=2) (10 thru 14=3) (15 thru 19=4) (20 thru 24=5)
   (25 thru 29=6) (30 thru 34=7) (35 thru 39=8) (40 thru 44=9) (45 thru 49=10) (50 thru 54=11) (55 thru
59=12)
   (60 thru 64=13) (65 thru 69=14) (70 thru 74=15) (75 thru 79=16) (80 thru HIGHEST =17) INTO FE.
VARIABLE LABELS  FE 'Faixa etaria'.
EXECUTE.

STRING ATC (A6).
COMPUTE ATC = CHAR.SUBSTR ( pa_proc_id,1,6).
EXECUTE.

STRING CATCID (A3).
COMPUTE CATCID = CHAR.SUBSTR ( pa_cidpri, 1,3).
EXECUTE.

VALUE LABELS
   ATC
   060401 'Acido Aminosalicilico e Similares'
   060402 'Agentes Quelantes de Ferro'
   060403 'Agonistas da Dopamina/inibidor da prolactina'
   060404 'Agonistas seletivos dos receptores beta 2 adrenergicos'
   060405 'Alcaloides naturais do opio'
   060406 'Alimentos dieteticos isentos de fenilalanina'
   060407 'Aminas Terciarias'
   060408 'Aminoquinolinas'
   060409 'Analogos da mostarda nitrogenada'
   060410 'Vasopressina e Analogos'
   060411 'Analogos do hormonio liberador de gonadotrofina'
   060412 'Antiandrogenios'
   060413 'Anticolinesterases'
   060414 'Antigonadotrofinas e agentes similares'
   060415 'Barbituricos e derivados'
   060416 'Bisfosfonados'
   060417 'Compostos de Aluminio'
   060418 'Derivados da benzodiazepina'
   060419 'Derivados de acidos graxos'
   060420 'Derivados do adamantano'
   060421 'Derivados do indol'
   060422 'Derivados da succinimida'
   060423 'Diazepinas, oxazepinas e tiazepinas'
   060424 'Enzimas'
   060425 'Fatores de estimulacao de colonias'
   060426 'Ferro trivalente, preparacoes parenterais'
   060427 'Fibratos, Acido Nicotinico e seus derivados'
   060428 'Glicocorticoides'
   060429 'Somatostatina e Analogos'
   060430 'Imunoglobulinas especificas'
   060431 'Imunoglobulinas, humana normal'
   060432 'Imunossupressores seletivos'
   060433 'Inibidores da agregacao plaquetaria, excl. heparina'
```

060434 'Inibidores da calcineurina'
060435 'Inibidores da fosfodiesterase'
060436 'Inibidores da HMG-CoA redutase'
060437 'Inibidores da monoamino oxidase tipo b'
060438 'Inibidores do fator de necrose tumoral alfa (TNF-a)'
060439 'Interferonas'
060440 'Medicamentos para tratamento da hipercalemia e hiperfosfatemia'
060441 'Medicamentos utilizados na dependencia de opioides'
060442 'Mineralocorticoides'
060443 'Modulador seletivo de receptor de estrogenio'
060444 'Mucoliticos'
060445 'Nucleosideo e nucleotideo (excl. inibidores da transcriptase reversa)'
060446 'Nucleosideo e nucleotideo, Inibidor da transcriptase reversa'
060447 'Outras preparacoes antianemicas'
060448 'Outros agentes citotoxicos'
060449 'Outros agentes dopaminergicos'
060450 'Outros antiepilepticos'
060451 'Outros antipsicoticos'
060452 'Outros imunoestimulantes'
060453 'Outros imunossupressores'
060454 'Outros medicamentos do sistema nervoso'
060455 'Outros relaxantes musculares de acao periferica'
060456 'Penicilamina e agentes similares'
060457 'Preparacoes de calcitonina'
060458 'Preparacoes de enzimas'
060459 'Retinoides para tratamento da acne'
060460 'Retinoides para tratamento da psoriase'
060461 'Somatropina e agonistas da somatropina'
060462 'Vitamina D e analogos, incluido combinacao dos dois'
060463 'Produtos diversos para o trato alimentar ou metabolismo'
060464 'Inibidores de Protease'
060465 'Analogos das Prostaglandinas'
060466 'Inibidores da Anidrase Carbonica'
060467 'Simpatomimeticos na Terapia de Glaucoma'
060468 'Anticorpos Monoclonais'
060469 'Inibidores de Interleucinas'
060470 'Outros Antipsoriaticos de Uso Topico'
060471 'Corticoesteroides de Potencia Muito Alta (Grupo IV)'
060472 'Derivados do acido PropriOnico'
060473 'Parassimpaticomimeticos'
060474 'Agentes Beta Bloqueadores'
060475 'Outros Anti-hipertensivos'
060476 'Outros Antivirais'
060477 'Outros Agentes Antiparatireoide'
060478 'Insulinas Analogas de Acao Rapida de Uso Injetavel'
060479 'Outras Drogas para Desordem do Sistema Musculo Esqueletico'
060480 'Agentes antitromboticos'
060481 'Outros Aminoglicosideos'
060482 'Inibidores do co-transportador 2 de sodio-glicose (SGLT2)'
060483 'Agentes que atuam no sistema renina- angiotensina'
060484 'Outras drogas sistemicas para doencas respiratorias obstrutivas'
060485 'Adrenergicos em combinacao com anticolinergicos, incluidas combinacoes triplas com corticosteroides'
060486 'Outros Produtos para o Sistema Respiratorio'.

VALUE LABELS

pa_proc_id
0604010010 'MESALAZINA 400 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604010028 'MESALAZINA 500 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604010036 'MESALAZINA 800 MG - POR COMPRIMIDOÂ '
0604010044 'MESALAZINA 250 MG (POR SUPOSITORIO) '
0604010052 'MESALAZINA 500 MG (POR SUPOSITORIO) '
0604010060 'MESALAZINA 1000 MG (POR SUPOSITORIO) '
0604010079 'MESALAZINA 1 G + DILUENTE 100 ML (ENEMA) - POR DOS '
0604010087 'MESALAZINA 3 G + DILUENTE 100 ML (ENEMA) - POR DOS '
0604010095 'SULFASSALAZINA 500 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604020015 'DEFERASIROX 125 MG (POR COMPRIMIDO)Â '
0604020023 'DEFERASIROX 250 MG (POR COMPRIMIDO)Â '
0604020031 'DEFERASIROX 500 MG (POR COMPRIMIDO)Â '
0604020040 'DEFERIPRONA 500 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604020058 'DESFERROXAMINA 500 MG INJETAVEL (POR FRASCO-AMPOLA '
0604030010 'BROMOCRIPTINA 2,5 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604030029 'BROMOCRIPTINA 5 MG (POR COMPRIMIDO OU CAPSULA DE L '
0604030037 'CABERGOLINA 0,5 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604030045 'PRAMIPEXOL 0,125 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604030053 'PRAMIPEXOL 0,25 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604030061 'PRAMIPEXOL 1 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604040016 'FENOTEROL 100 MCG AEROSSOL (POR FRASCO DE 200 DOSE '
0604040024 'FORMOTEROL 12 MCG (POR CAPSULA INALANTE) '
0604040032 'FORMOTEROL 12 MCG PO INALANTE (POR FRASCO DE 60 DO '
0604040040 'FORMOTEROL 12 MCG + BUDESONIDA 400 MCG Â (POR CAPS '
0604040059 ' FORMOTEROL 12 MCG + BUDESONIDA 400 MCG PO INALANT '
0604040067 'FORMOTEROL 6 MCG + BUDESONIDA 200 MCG PO INALANTE '
0604040075 ' FORMOTEROL 6MCG + BUDESONIDA 200 MCG (POR CAPSULA '
0604040083 ' SALBUTAMOL 100 MCG AEROSSOL (POR FRASCO DE 200 DO '
0604040091 'SALMETEROL 50 MCG PO INALANTE OU AEROSSOL BUCAL (P '
0604050011 'CODEINA 3 MG/ML SOLUCAO ORAL (POR FRASCO DE 120 ML '
0604050020 'CODEINA 30 MG/ML (POR AMPOLA DE 2 ML) '
0604050038 'CODEINA 30 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604050046 'CODEINA 60 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604050054 ' MORFINA 10 MG/ML (POR AMPOLA DE 1 ML) '
0604050062 'MORFINA 10 MG/ML SOLUCAO ORAL (POR FRASCO DE 60 ML '
0604050070 'MORFINA 10 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604050089 'MORFINA 30 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604050097 'MORFINA DE LIBERACAO CONTROLADA 30 MG (POR CAPSULA '
0604050100 'MORFINA Â DE LIBERACAO CONTROLADA 60 MG (POR CAPSU '
0604050119 'MORFINA Â DE LIBERACAO CONTROLADA 100 MG (POR CAPS '
0604060017 'COMPLEMENTO ALIMENTAR P/ PACIENTE FENILCETONURICO '
0604060025 'COMPLEMENTO ALIMENTAR P/ PACIENTE FENILCETONURICO '
0604070012 'TRIEXIFENIDIL 5 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604080018 'CLOROQUINA 150 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604080026 'HIDROXICLOROQUINA 400 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604080034 'HIDROXICLOROQUINA 200 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604090013 'CICLOFOSFAMIDA 50 MG (POR DRAGEA)Â '
0604100019 'DESMOPRESSINA 0,1 MG/ML APLICACAO NASAL (POR FRASC '
0604100027 'DESMOPRESSINA 0,1 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604100035 'DESMOPRESSINA 0,2 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604110014 'GOSSERRELINA 3,60 MG INJETAVEL (POR SERINGA PREENC '
0604110022 'GOSSERRELINA 10,80 MG INJETAVEL (POR SERINGA PREEN '
0604110030 'LEUPRORRELINA 3,75 MG INJETAVEL (POR FRASCO-AMPOLA '
0604110049 'LEUPRORRELINA 11,25 MG INJETAVEL (POR FRASCO-AMPOL '
0604110057 'TRIPTORRELINA 3,75 MG INJETAVEL (POR FRASCO-AMPOLA '
0604110065 'TRIPTORRELINA 11,25 MG INJETAVEL (POR FRASCO-AMPOL '
0604120010 'CIPROTERONA 50 MG (POR COMPRIMIDO) '

0604130015 'DONEPEZILA 5 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604130023 'DONEPEZILA 10 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604130031 'GALANTAMINA 8 MG (POR CAPSULA DE LIBERACAO PROLONG '
0604130040 'GALANTAMINA 16 MG (POR CAPSULA DE LIBERACAO PROLON '
0604130058 'GALANTAMINA 24 MG (POR CAPSULA DE LIBERACAO PROLON '
0604130066 'RIVASTIGMINA 1,5 MG (POR CAPSULA) '
0604130074 'RIVASTIGMINA 2,0 MG/ML SOLUCAO ORAL (POR FRASCO DE '
0604130082 'RIVASTIGMINA 3 MG (POR CAPSULA) '
0604130090 'RIVASTIGMINA 4,5 MG (POR CAPSULA) '
0604130104 'RIVASTIGMINA 6 MG (POR CAPSULA) '
0604130112 'PIRIDOSTIGMINA 60 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604130120 'RIVASTIGMINA 9 MG ADESIVO TRANSDERMICO '
0604130139 'RIVASTIGMINA 18 MG ADESIVO TRANSDERMICO '
0604140010 'DANAZOL 50 MG (POR CAPSULA) '
0604140029 'DANAZOL 100 MG (POR CAPSULA) '
0604140037 'DANAZOL 200 MG (POR CAPSULA) '
0604150016 ' PRIMIDONA 100 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604150024 'PRIMIDONA 250 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604160011 'PAMIDRONATO 30 MG INJETAVEL (POR FRASCO-AMPOLA) '
0604160020 'PAMIDRONATO 60 MG INJETAVEL (POR FRASCO-AMPOLA) '
0604160038 ' PAMIDRONATO 90 MG INJETAVEL (POR FRASCO-AMPOLA) '
0604160046 'RISEDRONATO 5 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604160054 'RISEDRONATO 35 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604160062 'ACIDO ZOLEDRONICO 0,05 MG/ML (POR FRASCO DE 100 ML '
0604170017 'HIDROXIDO DE ALUMINIO 230 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604170025 'HIDROXIDO DE ALUMINIO 300 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604170033 'HIDROXIDO DE ALUMINIO 61,5 MG/ML (SUSPENSAO POR FR '
0604170041 'HIDROXIDO DE ALUMINIO 61,5 MG/ML (SUSPENSAO POR FR '
0604170050 'HIDROXIDO DE ALUMINIO 61,5 MG/ML (SUSPENSAO POR FR '
0604180012 'CLOBAZAM 10 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604180020 ' CLOBAZAM 20 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604180039 'NITRAZEPAM 5 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604190018 'VIGABATRINA 500 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604200013 'AMANTADINA 100 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604210019 'ZIPRASIDONA 40 MG (POR CAPSULA) '
0604210027 'ZIPRASIDONA 80 MG (POR CAPSULA) '
0604220014 'ETOSSUXIMIDA 50 MG/ML (FRASCO DE 120 ML) '
0604230010 'OLANZAPINA 5 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604230028 'OLANZAPINA 10 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604230036 'QUETIAPINA 25 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604230044 'QUETIAPINA 100 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604230052 'QUETIAPINA 200 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604230060 'QUETIAPINA 300 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604230079 'CLOZAPINA 25 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604230087 'CLOZAPINA 100 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604240015 'IMIGLUCERASE 200 U INJETAVEL (POR FRASCO-AMPOLA) '
0604240023 'ALFATALIGLICERASE 200 U INJETAVEL (POR FRASCO AMPO '
0604240031 'IMIGLUCERASE 400 U INJETAVEL (POR FRASCO-AMPOLA) '
0604240040 'ALFAVELAGLICERASE 200 U INJETAVEL (POR FRASCO AMPO '
0604240058 'ALFAVELAGLICERASE 400 U INJETAVEL (POR FRASCO AMPO '
0604240066 'LARONIDASE 0,58 MG SOLUCAO INJETAVEL (FRASCO DE 5 '
0604240074 'IDURSULFASE ALFA 2 MG/ML SOLUCAO INJETAVEL (FRASCO '
0604240082 'GALSULFASE 1 MG/ML SOLUCAO INJETAVEL (POR FRASCO A '
0604240090 'ALFAELOSULFASE 1 MG/ML SOLUCAO INJETAVEL (POR FRAS '
0604240104 'ALFA-ALGLICOSIDASE 50 MG PO LIOFILIZADO PARA SOLUC '
0604250010 'FILGRASTIM 300 MCG INJETAVEL (POR FRASCO AMPOLA OU '
0604250029 'MOLGRAMOSTIM 300 MCG INJETAVEL (POR FRASCO) '
0604250037 'ELTROMBOPAGUE OLAMINA 25 MG (POR COMPRIMIDO) '

0604250045 'ELTROMBOPAGUE OLAMINA 50 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604260016 'SACARATO DE HIDROXIDO FERRICO 100 MG INJETAVEL (PO '
0604270011 ' BEZAFIBRATO 200 MG (POR DRAGEA OU COMPRIMIDO) '
0604270020 'BEZAFIBRATO 400 MG (POR COMPRIMIDO DE DESINTEGRACA '
0604270038 'CIPROFIBRATO 100 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604270046 ' ETOFIBRATO 500 MG (POR CAPSULA) '
0604270054 'FENOFIBRATO 200 MG (POR CAPSULA) '
0604270062 'FENOFIBRATO 250 MG (POR CAPSULA DE LIBERACAO RETAR '
0604270070 'GENFIBROZILA 600 MG (COMPRIMIDO) '
0604270089 'GENFIBROZILA 900 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604270097 'ACIDO NICOTINICO 250MG (POR COMPRIMIDO DE LIBERACA '
0604270100 'ACIDO NICOTINICO 500MG (POR COMPRIMIDO DE LIBERACA '
0604270119 'ACIDO NICOTINICO 750 MG (POR COMPRIMIDO DE LIBERAC '
0604280017 'BECLOMETASONA 200 MCG (POR CAPSULA INALANTE) '
0604280025 'BECLOMETASONA 200 MCG PO INALANTE (POR FRASCO Â DE '
0604280033 'BECLOMETASONA 250 MCG SPRAY (POR FRASCO Â DE 200 D '
0604280041 'BECLOMETASONA 400 MCG Â (POR CAPSULA INALANTE) '
0604280050 'BECLOMETASONA 400 MCG PO INALANTE (POR FRASCO DE 1 '
0604280068 'BUDESONIDA 200 MCG (POR CAPSULA INALANTE) '
0604280076 'BUDESONIDA 400 MCG (POR CAPSULA INALANTE) '
0604280084 'BUDESONIDA 200 MCG PO INALANTE OU AEROSSOL BUCAL ('
0604280092 'BUDESONIDA 200 MCG PO INALANTE OU AEROSSOL BUCAL ('
0604280106 'METILPREDNISOLONA 500 MG INJETAVEL (POR AMPOLA) '
0604290012 'OCTREOTIDA Â LAR 10 MG INJETAVEL (POR FRASCO-AMPOL '
0604290020 'OCTREOTIDA LAR 20 MG INJETAVEL (POR FRASCO-AMPOLA) '
0604290039 'OCTREOTIDA Â LAR 30 MG INJETAVEL (POR FRASCO-AMPOL '
0604290047 'OCTREOTIDA 0,1 MG/ML INJETAVEL (POR AMPOLA) '
0604290055 'OCTREOTIDA 0,5 MG/ML INJETAVEL (POR AMPOLA) '
0604290063 'LANREOTIDA 60 MG INJETAVEL (POR SERINGA PREENCHIDA '
0604290071 'LANREOTIDA 90 MG INJETAVEL (POR SERINGA PREENCHIDA '
0604290080 'LANREOTIDA 120 MG INJETAVEL (POR SERINGA PREENCHID '
0604300018 'IMUNOGLOBULINA ANTI-HEPATITE B 100 UI INJETAVEL (P '
0604300026 'IMUNOGLOBULINA ANTI-HEPATITE B 500 UI INJETAVEL (P '
0604300034 'IMUNOGLOBULINA ANTI-HEPATITE B 600 UI INJETAVEL (P '
0604300042 'IMUNOGLOBULINA ANTI-HEPATITE B 1000 UI INJETAVEL ('
0604310013 'IMUNOGLOBULINA HUMANA 0,5 G INJETAVEL (POR FRASCO) '
0604310021 'IMUNOGLOBULINA HUMANA 1,0 G INJETAVEL (POR FRASCO) '
0604310030 'IMUNOGLOBULINA HUMANA 2,5 G INJETAVEL (POR FRASCO) '
0604310048 'IMUNOGLOBULINA HUMANA 3,0 G INJETAVEL (POR FRASCO) '
0604310056 'IMUNOGLOBULINA HUMANA 5,0 G INJETAVEL (POR FRASCO) '
0604310064 'IMUNOGLOBULINA HUMANA 6,0 G INJETAVEL (POR FRASCO) '
0604320019 'EVEROLIMO 0,5 MG (POR COMPRIMIDO)Â '
0604320027 'EVEROLIMO 0,75 MG (POR COMPRIMIDO)Â '
0604320035 'EVEROLIMO 1 MG (POR COMPRIMIDO)Â '
0604320043 'LEFLUNOMIDA 20 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604320051 'MICOFENOLATO DE MOFETILA 500 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604320060 'MICOFENOLATO DE SODIO 180 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604320078 'MICOFENOLATO DE SODIO 360 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604320086 'SIROLIMO 1 MG (POR DRAGEA) '
0604320094 'SIROLIMO 2 MG (POR DRAGEA) '
0604320108 'SIROLIMO 1MG/ML SOLUCAO ORAL (POR FRASCO DE 60ML) '
0604320116 'NATALIZUMABE 300MG (POR FRASCO-AMPOLA) '
0604320124 'ABATACEPTE 250 MG INJETAVEL (POR FRASCO AMPOLA). '
0604320132 'FINGOLIMODE 0,5 MG (POR CAPSULA) '
0604320140 'ABATACEPTE 125 MG INJETAVEL (POR SERINGA PREENCHID '
0604320159 'TOFACITINIBE 5 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604320167 'VEDOLIZUMABE 300 MG PO LIOFILIZADO PARA SOLUCAO IN '
0604320175 'BARICITINIBE 2MG (POR COMPRIMIDO) '

0604320183 'BARICITINIBE 4MG (POR COMPRIMIDO) '
0604330014 'ILOPROSTA 10 MCG/ML SOLUCAO PARA NEBULIZACAO (AMPO '
0604330022 'CLOPIDOGREL 75 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604340010 'CICLOSPORINA 10 MG (POR CAPSULA) '
0604340028 'CICLOSPORINA 25 MG (POR CAPSULA) '
0604340036 'CICLOSPORINA 50 MG (POR CAPSULA) '
0604340044 'CICLOSPORINA 100 MG (POR CAPSULA) '
0604340052 'CICLOSPORINA 100 MG/ML SOLUCAO ORAL (POR FRASCO DE '
0604340060 'TACROLIMO 1 MG (POR CAPSULA) '
0604340079 'TACROLIMO 5 MG (POR CAPSULA) '
0604350015 'SILDENAFILA 20 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604350023 'SILDENAFILA 25 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604350031 'SILDENAFILA 50 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604360010 'ATORVASTATINA 10 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604360029 'ATORVASTATINA 20 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604360037 'ATORVASTATINA 40 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604360045 ' ATORVASTATINA 80 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604360053 'FLUVASTATINA 20 MG (POR CAPSULA) '
0604360061 'FLUVASTATINA 40 MG Â (POR CAPSULA) '
0604360070 'LOVASTATINA 10 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604360088 'LOVASTATINA 20 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604360096 'LOVASTATINA 40 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604360100 ' PRAVASTATINA 10 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604360118 'PRAVASTATINA 20MG (POR COMPRIMIDO) '
0604360126 'PRAVASTATINA 40 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604370016 'SELEGILINA 5 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604370024 'SELEGILINA 10 MG (POR DRAGEA OU COMPRIMIDO) '
0604370032 'RASAGILINA 1 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604380011 'ADALIMUMABE 40 MG INJETAVEL (POR SERINGA PREENCHID '
0604380020 'ETANERCEPTE 25 MG INJETAVEL (POR FRASCO-AMPOLA OU '
0604380038 'ETANERCEPTE 50MG INJETAVEL (POR FRASCO-AMPOLA OU S '
0604380046 'INFLIXIMABE 10 MG/ML INJETAVEL (POR FRASCO-AMPOLA '
0604380054 'INFLIXIMABE 10 MG/ML INJETAVEL (POR FRASCO-AMPOLA '
0604380062 'ADALIMUMABE 40 MG INJETAVEL (POR SERINGA PREENCHID '
0604380070 'CERTOLIZUMABE PEGOL 200 MG/ML INJETAVEL (POR SERIN '
0604380089 'GOLIMUMABE 50 MG INJETAVEL (POR SERINGA PREENCHIDA '
0604380097 'ADALIMUMABE 40 MG INJETAVEL (FRASCO AMPOLA) '
0604380100 'ETANERCEPTE 50 MG INJETAVEL (POR FRASCO-AMPOLA OU '
0604390017 'ALFAINTERFERONA 2B 3.000.000 UI INJETAVEL (POR FRA '
0604390025 'ALFAINTERFERONA 2B 5.000.000 UI INJETAVEL (POR FRA '
0604390033 'ALFAINTERFERONA 2B 10.000.000 UI INJETAVEL (POR FR '
0604390041 'ALFAPEGINTERFERONA 2A 180MCG (POR SERINGA PREENCHI '
0604390050 'ALFAPEGINTERFERONA 2B 80MCG (POR FRASCO-AMPOLA) '
0604390068 'ALFAPEGINTERFERONA 2B 100MCG (POR FRASCO-AMPOLA) '
0604390076 'ALFAPEGINTERFERONA 2B 120MCG (POR FRASCO-AMPOLA) '
0604390084 'BETAINTERFERONA 1A 6.000.000 UI (22 MCG) INJETAVEL '
0604390092 'BETAINTERFERONA 1A 6.000.000 UI (30 MCG) INJETAVEL '
0604390106 'BETAINTERFERONA 1A 12.000.000 UI (44 MCG) INJETAVE '
0604390114 'BETAINTERFERONA 1B 9.600.000 UI (300MCG) INJETAVEL '
0604400012 'SEVELAMER 800 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604410018 'METADONA 5 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604410026 'METADONA 10 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604410034 'METADONA 10 MG/ML INJETAVEL (POR AMPOLA DE 1 ML) '
0604420013 'FLUDROCORTISONA 0,1 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604430019 'RALOXIFENO 60 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604440014 'ALFADORNASE 2,5 MG (POR AMPOLA) '
0604450010 'RIBAVIRINA 250 MG (POR CAPSULA) '
0604460015 'ADEFOVIR 10 MG (POR COMPRIMIDO) '

0604460023 'ENTECAVIR 0,5 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604460031 'LAMIVUDINA 10 MG/ML SOLUCAO ORAL (FRASCO DE 240 ML '
0604460040 'LAMIVUDINA 150 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604460058 'TENOFOVIR 300 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604460066 'ENTECAVIR 1.0 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604470010 'ALFAEPOETINA 1.000 UI INJETAVEL (POR FRASCO-AMPOLA '
0604470029 'ALFAEPOETINA 2.000 UI INJETAVEL (POR FRASCO-AMPOLA '
0604470037 'ALFAEPOETINA 3.000 UI INJETAVEL (POR FRASCO-AMPOLA '
0604470045 'ALFAEPOETINA 4.000 UI INJETAVEL (POR FRASCO-AMPOLA '
0604470053 'ALFAEPOETINA 10.000 UI INJETAVEL (POR FRASCO-AMPOL '
0604480016 'HIDROXIUREIA 500 MG (POR CAPSULA) '
0604490011 'ENTACAPONA 200 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604490020 'TOLCAPONA 100 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604500017 'GABAPENTINA 300 MG (POR CAPSULA) '
0604500025 'GABAPENTINA 400 MG (POR CAPSULA) '
0604500033 ' LAMOTRIGINA 25 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604500041 'LAMOTRIGINA 50 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604500050 'LAMOTRIGINA 100 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604500068 'TOPIRAMATO 25 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604500076 'TOPIRAMATO 50 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604500084 'TOPIRAMATO 100 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604500092 'LEVETIRACETAM 100 MG /ML SOLUCAO ORAL (POR FRASCO '
0604500106 'LEVETIRACETAM 250 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604500114 'LEVETIRACETAM 750 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604500122 'LEVETIRACETAM 100 MG/ML SOLUCAO ORAL (POR FRASCO D '
0604510012 'RISPERIDONA 1 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604510020 'RISPERIDONA 2 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604510039 'RISPERIDONA 3 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604510047 'RISPERIDONA 1,0 MG/ML SOLUCAO ORAL (POR FRASCO DE '
0604520018 'GLATIRAMER 20 MG INJETAVEL (POR SERINGA PREENCHIDA '
0604520026 'GLATIRAMER 40 MG INJETAVEL (POR SERINGA PREENCHIDA '
0604530013 'AZATIOPRINA 50 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604530021 'METOTREXATO 2,5 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604530030 'METOTREXATO 25 MG/ML INJETAVEL (POR AMPOLA DE 2 ML '
0604530048 'METOTREXATO 25 MG/ML INJETAVEL (POR AMPOLA DE 20 M '
0604540019 'RILUZOL 50 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604540027 'FUMARATO DE DIMETILA 120 MG (POR CAPSULA) '
0604540035 'FUMARATO DE DIMETILA 240 MG (POR CAPSULA) '
0604540043 'TERIFLUNOMIDA 14 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604540060 'TAFAMIDIS 20 MG CAPSULA '
0604540078 'MEMANTINA 10 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604550014 'TOXINA BOTULINICA TIPO A 100 U INJETAVEL (POR FRAS '
0604550022 'TOXINA BOTULINICA TIPO A 500 U INJETAVEL (POR FRAS '
0604560010 'PENICILAMINA 250 MG (POR CAPSULA) '
0604570015 'CALCITONINA 50 UI INJETAVEL (POR AMPOLA) '
0604570023 'CALCITONINA 100 UI INJETAVEL (POR AMPOLA) '
0604570031 'CALCITONINA 200 UI/DOSE SPRAY NASAL (POR FRASCO) '
0604580010 'PANCREATINA 10.000 UI (POR CAPSULA) '
0604580029 'PANCREATINA 25000 UI (POR CAPSULA) '
0604580037 'PANCRELIPASE 4500 UI (POR CAPSULA) '
0604580045 'PANCRELIPASE 12.000 UI (POR CAPSULA) '
0604580053 'PANCRELIPASE 18.000 UI (POR CAPSULA) '
0604580061 'PANCRELIPASE 20.000 UI (POR CAPSULA) '
0604590016 ' ISOTRETINOINA 10 MG (POR CAPSULA) '
0604590024 'ISOTRETINOINA 20 MG (POR CAPSULA) '
0604600011 'ACITRETINA 10 MG (POR CAPSULA) '
0604600020 'ACITRETINA 25 MG (POR CAPSULA) '
0604610017 'SOMATROPINA 4 UI INJETAVEL (POR FRASCO-AMPOLA) '

0604610025 'SOMATROPINA 12 UI INJETAVEL (POR FRASCO-AMPOLA) '
0604610033 'SOMATROPINA 16UI INJETAVEL (POR FRASCO AMPOLA) '
0604620012 'ALFACALCIDOL 0,25 MCG (POR CAPSULA) '
0604620020 'ALFACALCIDOL 1,0 MCG (POR CAPSULA) '
0604620039 'CALCITRIOL 0,25 MCG (POR CAPSULA) '
0604620047 'CALCITRIOL 1,0 MCG INJETAVEL (POR AMPOLA) '
0604630018 'MIGLUSTATE 100 MG (POR CAPSULA) '
0604630026 'BIOTINA 2,5 MG CAPSULA '
0604630034 'ACIDO URSODESOXICOLICO 50 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604630042 'ACIDO URSODESOXICOLICO 150 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604630050 'ACIDO URSODESOXICOLICO 300 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604630069 'SAPROPTERINA 100 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604630077 'TRIENTINA 250 MG (POR CAPSULA) '
0604640013 'BOCEPREVIR 200 MG (POR CAPSULA) '
0604640021 'TELAPREVIR 375 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604640030 'SIMEPREVIR 150 MG (POR CAPSULA) '
0604650019 'BIMATOPROSTA 0,3 MG/ML SOLUCAO OFTALMICA (POR FRAS '
0604650027 'LATANOPROSTA 0,05 MG/ML SOLUCAO OFTALMICA (POR FRA '
0604650035 'TRAVOPROSTA 0,04 MG/ML SOLUCAO OFTALMICA (POR FRAS '
0604660014 'BRINZOLAMIDA 10 MG/ML SUSPENSAO OFTALMICA (POR FRA '
0604660022 'DORZOLAMIDA 20 MG/ML SOLUCAO OFTALMICA (POR FRASCO '
0604660030 'ACETAZOLAMIDA 250 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604670010 'BRIMONIDINA 2,0 MG/ML SOLUCAO OFTALMICA (POR FRASC '
0604680023 'RITUXIMABE 500 MG INJETAVEL (POR FRASCO-AMPOLA DE '
0604680031 'RITUXIMABE 500 MG INJETAVEL (POR FRASCO- AMPOLA DE '
0604680040 'RITUXIMABE 500 MG INJETAVEL (POR FRASCO AMPOLA DE '
0604690010 'TOCILIZUMABE 20 MG/ML INJETAVEL (POR FRASCO-AMPOLA '
0604690029 'SECUQUINUMABE 150 MG/ML SOLUCAO INJETAVEL (POR SER '
0604690037 'USTEQUINUMABE 45 MG/0,5ML SOLUCAO INJETAVEL (POR S '
0604700016 'CALCIPOTRIOL 50 MCG/G POMADA (POR BISNAGA DE 30 G) '
0604710011 'CLOBETASOL 0,5 MG/G CREME (POR BISNAGA DE 30 G) '
0604710020 'CLOBETASOL 0,5 MG/G SOLUCAO CAPILAR (POR FRASCO DE '
0604720017 'NAPROXENO 250 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604720025 'NAPROXENO 500 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604730012 'PILOCARPINA 20 MG/ML SOLUCAO OFTALMICA (POR FRASCO '
0604740018 'TIMOLOL 5,0 MG/ML SOLUCAO OFTALMICA (POR FRASCO DE '
0604750013 'AMBRISENTANA 5MG (POR COMPRIMIDO REVESTIDO) '
0604750021 'AMBRISENTANA 10MG (POR COMPRIMIDO REVESTIDO) '
0604750030 'BOSENTANA 62,5MG (POR COMPRIMIDO REVESTIDO) '
0604750048 'BOSENTANA 125MG (POR COMRIMIDO REVESTIDO) '
0604760019 'SOFOSBUVIR 400 MG (POR COMPRIMIDO REVESTIDO) '
0604760027 'DACLATASVIR 60 MG (POR COMPRIMIDO REVESTIDO) '
0604760035 'DACLATASVIR 30 MG (POR COMPRIMIDO REVESTIDO) '
0604760043 'OMBITASVIR - 12,5 MG/VERUPREVIR 75 MG/ RITONAVIR 5 '
0604760051 'LEDIPASVIR 90 MG / SOFOSBUVIR 400 MG (POR COMPRIMI '
0604760060 'ELBASVIR 50 MG / GRAZOPREVIR 100 MG (POR COMPRIMID '
0604760078 'GLECAPREVIR 100MG + PIBRENTASVIR 40 MG (POR COMPRI '
0604760086 'SOFOSBUVIR 400MG + VELPATASVIR 100 MG (POR COMPRIM '
0604770014 'CINACALCETE 30 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604770022 'CINACALCETE 60 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604770030 'PARICALCITOL 5,0 MCG/ML SOLUCAO INJETAVEL (AMPOLA '
0604780010 'INSULINA ANALOGA DE ACAO RAPIDA 100 UI/ML (TUBETES '
0604780028 'INSULINA ANALOGA DE ACAO RAPIDA 100 UI/ML (TUBETES '
0604790015 'NUSINERSENA 2,4MG/ML SOLUCAO INJETAVEL (POR FRASCO '
0604800010 'ENOXAPARINA SODICA 40 MG/0,4 ML SOLUCAO INJETAVEL '
0604810016 'TOBRAMICINA 300MG/5 ML SOLUCAO INALATORIA (POR AMP '
0604820011 'DAPAGLIFLOZINA 10 MG (POR COMPRIMIDO) '
0604830017 'SACUBITRIL VALSARTANA SODICA HIDRATADA 50 MG (POR '

0604830025 'SACUBITRIL VALSARTANA SODICA HIDRATADA 100 MG (POR '
0604830033 'SACUBITRIL VALSARTANA SODICA HIDRATADA 200 MG (POR '
0604840012 'OMALIZUMABE 150MG (POR FRASCO AMPOLA DE 2ML) '
0604840020 'MEPOLIZUMABE 100 MG/ML SOLUCAO INJETAVEL '
0604850018 'BROMETO DE UMECLIDINIO 62,5 MCG + TRIFENATATO DE V '
0604850026 'BROMETO DE TIOTROPIO MONOIDRATADO 2,5 MCG + CLORID '.

*VALUE LABELS
CATCID
A01 'Febres tifoide e paratifoide'
A02 'Outr infecc p/Salmonella'
A03 'Shiguelose'
A04 'Outr infecc intestinais bacter'
A05 'Outr intox alimentares bacter NCOP'
A06 'Amebiase'
A07 'Outr doenc intestinais p/protozoarios'
A08 'Infecc intestinais virais outr e as NE'
A09 'Diarreia e gastroenterite orig infecc presum'
A15 'Tuberc respirat c/conf bacteriol e histolog'
A16 'Tuberc vias respirat s/conf bacter histol'
A17 'Tuberc do sist nervoso'
A18 'Tuberc de outr orgaos'
A19 'Tuberc miliar'
A21 'Tularemia'
A22 'Carbunculo'
A23 'Brucelose'
A24 'Mormo e melioidose'
A25 'Febres transm p/mordedura de rato'
A26 'Erisipeloide'
A27 'Leptospirose'
A28 'Outr doenc bacter zoonoticas NCOP'
A30 'Hanseniase'
A31 'Infecc dev outr micobacterias'
A32 'Listeriose'
A35 'Outr tipos de tetano'
A37 'Coqueluche'
A39 'Infecc meningogocica'
A40 'Septicemia estreptococica'
A41 'Outr septicemias'
A42 'Actinomicose'
A43 'Nocardiose'
A44 'Bartonelose'
A46 'Erisipela'
A48 'Outr doenc bacter NCOP'
A49 'Infecc bacter de localiz NE'
A50 'Sifilis congen'
A51 'Sifilis precoce'
A52 'Sifilis tard'
A53 'Outr form e as NE da sifilis'
A54 'Infecc gonococica'
A58 'Granuloma inguinal'
A59 'Tricomoniase'
A60 'Infecc anogenitais p/virus do herpes'
A64 'Doenc sexualmente transm NE'
A66 'Bouba'
A68 'Febres recorrentes'
A69 'Outr infecc p/espiroquetas'

A70 'Infecc causadas p/Clamidia psittaci'
A74 'Outr doenc causadas p/Clamidias'
A77 'Febre maculosa'
A79 'Outr rickettsioses'
A81 'Infecc p/virus atipicos sist nervoso central'
A83 'Encefalite p/virus transm p/mosquitos'
A85 'Outr encefalites virais NCOP'
A86 'Encefalite viral NE'
A87 'Meningite viral'
A88 'Outr infecc virais sist nervoso central NCOP'
A89 'Infecc virais NE do sist nervoso central'
A90 'Dengue'
A91 'Febre hemorragica dev virus do dengue'
A92 'Outr febres virais transm p/mosquitos'
A94 'Febre viral transm p/artropodes NE'
A95 'Febre amarela'
A96 'Febre hemorragica p/arenavirus'
A98 'Outr febres hemorragicas p/virus NCOP'
A99 'Febres hemorragicas virais NE'
B00 'Infecc p/virus do herpes'
B01 'Varicela'
B02 'Herpes zoster'
B05 'Sarampo'
B06 'Rubeola'
B09 'Inf viral NE caract p/lesoes pele membr muco'
B15 'Hepatite aguda A'
B16 'Hepatite aguda B'
B17 'Outr hepatites virais agudas'
B18 'Hepatite viral cronica'
B19 'Hepatite viral NE'
B20 'Doenc p/HIV result doenc infecc e parasit'
B21 'Doenc p/HIV result em neopl malig'
B22 'Doenc p/HIV result em outr doenc espec'
B23 'Doenc p/HIV result em outr doenc'
B24 'Doenc p/HIV NE'
B25 'Doenc p/citomegalovirus'
B26 'Caxumba'
B27 'Mononucleose infecc'
B33 'Outr doenc p/virus NCOP'
B34 'Doenc p/virus de localiz NE'
B37 'Candidiase'
B38 'Coccidioidomicose'
B39 'Histoplasmose'
B40 'Blastomicose'
B41 'Paracoccidioidomicose'
B42 'Esporotricose'
B43 'Cromomicose e abscesso feomicotico'
B44 'Aspergilose'
B45 'Criptococose'
B46 'Zigomicose'
B48 'Outr micoses NCOP'
B49 'Micose NE'
B50 'Malaria p/Plasmodium falciparum'
B51 'Malaria p/Plasmodium vivax'
B52 'Malaria p/Plasmodium malariae'
B54 'Malaria NE'
B55 'Leishmaniose'
B57 'Doenc de Chagas'

B58 'Toxoplasmose'
B59 'Pneumocistose'
B64 'Doenc NE dev protozoarios'
B65 'Esquistossomose'
B66 'Outr infestacoes p/trematodeos'
B67 'Equinococose'
B69 'Cisticercose'
B73 'Oncocercose'
B74 'Filariose'
B77 'Ascaridiase'
B78 'Estrongiloidiase'
B80 'Oxiuriase'
B81 'Outr helmintiases intestinais NCOP'
B82 'Parasitose intestinal NE'
B86 'Escabiose'
B87 'Miiase'
B88 'Outr infestacoes'
B89 'Doenc parasit NE'
B90 'Sequelas de tuberc'
B91 'Sequelas de poliomielite'
B92 'Sequelas de hanseniase'
B94 'Sequelas de outr doenc infecc e parasit e NE'
B99 'Doenc infecc outr e as NE'
C00 'Neopl malig do labio'
C01 'Neopl malig da base da lingua'
C02 'Neopl malig outr partes e NE da lingua'
C03 'Neopl malig da gengiva'
C04 'Neopl malig do assoalho da boca'
C05 'Neopl malig do palato'
C06 'Neopl malig outr partes e partes NE da boca'
C07 'Neopl malig da gland parotida'
C08 'Neopl malig outr gland saliv maiores e NE'
C09 'Neopl malig da amigdala'
C10 'Neopl malig da orofaringe'
C11 'Neopl malig da nasofaringe'
C12 'Neopl malig do seio piriforme'
C13 'Neopl malig da hipofaringe'
C14 'Neop mal out loc mal def labio cav oral far'
C15 'Neopl malig do esofago'
C16 'Neopl malig do estomago'
C17 'Neopl malig do intestino delgado'
C18 'Neopl malig do colon'
C19 'Neopl malig da juncao retossigmoide'
C20 'Neopl malig do reto'
C21 'Neopl malig do anus e do canal anal'
C22 'Neopl malig figado vias biliares intra-hepat'
C23 'Neopl malig da vesicula biliar'
C24 'Neopl malig outr partes e NE vias biliares'
C25 'Neopl malig do pancreas'
C26 'Neopl malig outr mal def aparelho digestivo'
C30 'Neopl malig cavidade nasal e do ouvido medio'
C31 'Neopl malig dos seios da face'
C32 'Neopl malig da laringe'
C33 'Neopl malig da traqueia'
C34 'Neopl malig dos bronquios e dos pulmoes'
C37 'Neopl malig do timo'
C38 'Neopl malig do coracao mediastino e pleura'
C39 'Neop mal out loc mal def ap resp org intrat'

C40 'Neopl malig ossos/cartilag artic membros'
C41 'Neopl malig ossos/cartil artic outr loc e NE'
C43 'Melanoma malig da pele'
C44 'Outr neopl malig da pele'
C45 'Mesotelioma'
C46 'Sarcoma de Kaposi'
C47 'Neopl malig nervos perif e sist nerv autonom'
C48 'Neopl malig tec moles retro- e peritonio'
C49 'Neopl malig tec conjuntivo e outr tec moles'
C50 'Neopl malig da mama'
C51 'Neopl malig da vulva'
C52 'Neopl malig da vagina'
C53 'Neopl malig do colo do utero'
C54 'Neopl malig do corpo do utero'
C55 'Neopl malig do utero porcao NE'
C56 'Neopl malig do ovario'
C57 'Neopl malig outr org genitais femin e NE'
C58 'Neopl malig da placenta'
C60 'Neopl malig do penis'
C61 'Neopl malig da prostata'
C62 'Neopl malig dos testiculos'
C63 'Neopl malig outr org genit masc e NE'
C64 'Neopl malig do rim exceto pelve renal'
C65 'Neopl malig da pelve renal'
C66 'Neopl malig dos ureteres'
C67 'Neopl malig da bexiga'
C68 'Neopl malig de outr orgaos urinarios e NE'
C69 'Neopl malig do olho e anexos'
C70 'Neopl malig das meninges'
C71 'Neopl malig do encefalo'
C72 'Neop mal med esp nerv cran out sist nerv cen'
C73 'Neopl malig da gland tireoide'
C74 'Neopl malig da gland supra-renal'
C75 'Neopl malig outr gland endocrinas estr relac'
C76 'Neopl malig outr localiz e mal definidas'
C77 'Neopl malig secund e NE gangl linfaticos'
C78 'Neopl malig secund org respirat e digestivos'
C79 'Neopl malig secund de outr localiz'
C80 'Neopl malig s/especificacao de localiz'
C81 'Doenc de Hodgkin'
C82 'Linfoma nao-Hodgkin folicular'
C83 'Linfoma nao-Hodgkin difuso'
C84 'Linfomas de celulas T cutaneas e perifericas'
C85 'Linfoma nao-Hodgkin de outr tipos e tipo NE'
C88 'Doenc imunoproliferativas malignas'
C90 'Mieloma mult e neopl malig de plasmocitos'
C91 'Leucemia linfoide'
C92 'Leucemia mieloide'
C93 'Leucemia monocitica'
C94 'Outr leucemias de celulas de tipo espec'
C95 'Leucemia de tipo celular NE'
C96 'Outr neopl mal e NE tec linf hematop e corr'
C97 'Neopl malig de localiz mult independentes'
D00 'Carcinoma in situ cav oral esofago estomago'
D01 'Carcinoma in situ de outr orgaos digestivos'
D02 'Carcinoma in situ ouvido medio e ap respirat'
D03 'Melanoma in situ'
D04 'Carcinoma in situ da pele'

D05 'Carcinoma in situ da mama'
D06 'Carcinoma in situ do colo do utero'
D07 'Carcinoma in situ outr orgaos genitais e NE'
D09 'Carcinoma in situ de outr localiz e das NE'
D10 'Neopl benig da boca e da faringe'
D11 'Neopl benig de gland salivares maiores'
D12 'Neopl benig do colon reto canal anal e anus'
D13 'Neopl benig outr part e mal def ap digestivo'
D14 'Neopl benig ouvido medio e aparelho respirat'
D15 'Neopl benig outr orgaos intratoracicos e NE'
D16 'Neopl benig de osso e cartilagem articular'
D17 'Neopl lipomatosa benig'
D18 'Hemangioma e linfangioma de qualquer localiz'
D19 'Neopl benig de tec mesotelial'
D21 'Outr neopl benig tec conj e outr tec moles'
D22 'Nevos melanociticos'
D23 'Outr neopl benig da pele'
D24 'Neopl benig da mama'
D25 'Leiomioma do utero'
D26 'Outr neopl benig do utero'
D27 'Neopl benig do ovario'
D29 'Neopl benig dos orgaos genitais masc'
D30 'Neopl benig dos orgaos urinarios'
D32 'Neopl benig das meninges'
D33 'Neopl benig encef e out part sist nerv centr'
D34 'Neopl benig da gland tireoide'
D35 'Neopl benig de outr gland endocrinas e NE'
D36 'Neopl benig de outr localiz e de localiz NE'
D37 'Neopl comp incerto/desc cav oral e org dig'
D38 'Neopl comp inc/desc ouv med org resp intrat'
D39 'Neopl comp incerto/desconh org genitais fem'
D40 'Neopl comp incerto/desconh org genitais masc'
D41 'Neopl comp incerto/desconh orgaos urinarios'
D42 'Neopl comp incerto/desconhecido meninges'
D43 'Neopl comp inc/desc encefalo sist nerv centr'
D44 'Neopl comp incerto/desconh gland endocrinas'
D45 'Policitemia vera'
D46 'Sindr mielodisplasicas'
D47 'Out neop comp inc/des tec linf hemat tec cor'
D48 'Neopl comp inc/desconh outr localiz e NE'
D50 'Anemia p/defic de ferro'
D51 'Anemia p/defic de vitamina B12'
D52 'Anemia p/defic de folato'
D53 'Outr anemias nutricionais'
D55 'Anemia dev transt enzimaticos'
D56 'Talassemia'
D57 'Transt falciformes'
D58 'Outr anemias hemoliticas hereditarias'
D59 'Anemia hemolitica adquir'
D60 'Aplasia pura da serie vermelha adquir'
D61 'Outr anemias aplasticas'
D62 'Anemia aguda pos-hemorragica'
D64 'Outr anemias'
D65 'Coagulacao intravascular disseminada'
D66 'Defic hereditaria do fator VIII'
D67 'Defic hereditaria do fator IX'
D68 'Outr defeitos da coagulacao'
D69 'Purpura e outr afeccoes hemorragicas'

D70 'Agranulocitose'
D71 'Transt func neutrofilos polimorfonucleares'
D72 'Outr transt dos globulos brancos'
D73 'Doenc do baco'
D74 'Metemoglobinemia'
D75 'Outr doenc sangue e orgaos hematopoeticos'
D76 'Alg doenc q env tec linforr e sist reticuloh'
D80 'Imunodefic c/predom defeitos anticorpos'
D81 'Defic imunitarias combinadas'
D82 'Imunodeficiencia assoc c/outr defeitos major'
D83 'Imunodeficiencia comum variavel'
D84 'Outr imunodeficiencias'
D86 'Sarcoidose'
D89 'Outr transt q comprom mecanismo imunit NCOP'
E00 'Sindr de defic congen de iodo'
E01 'Transt tireoid e afecc assoc rel defic iodo'
E02 'Hipotireoidismo subclinico p/defic de iodo'
E03 'Outr hipotireoidismos'
E04 'Outr bocios nao-toxicos'
E05 'Tireotoxicose'
E06 'Tireoidite'
E07 'Outr transt da tireoide'
E10 'Diabetes mellitus insulino-dependente'
E11 'Diabetes mellitus nao-insulino-dependemte'
E12 'Diabetes mellitus relac c/a desnutr'
E13 'Outr tipos espec de diabetes mellitus'
E14 'Diabetes mellitus NE'
E15 'Coma hipoglicemico nao-diabetico'
E16 'Outr transt da secrecao pancreatica interna'
E20 'Hipoparatireoidismo'
E21 'Hiperparatireoid e out transt gland paratir'
E22 'Hiperfuncao da hipofise'
E23 'Hipofuncao e outr transt da hipofise'
E24 'Sindr de Cushing'
E25 'Transt adrenogenitais'
E26 'Hiperaldosteronismo'
E27 'Outr transt da gland supra-renal'
E28 'Disfuncao ovariana'
E30 'Transt da puberdade NCOP'
E31 'Disfuncao poliglandular'
E32 'Doenc do timo'
E34 'Outr transt endocrinos'
E40 'Kwashiorkor'
E41 'Marasmo nutricional'
E42 'Kwashiorkor marasmatico'
E43 'Desnutric proteico-calorica grave NE'
E44 'Desnutric proteico-calorica grau moder leve'
E45 'Atraso desenv dev desnutric proteico-caloric'
E46 'Desnutric proteico-calorica NE'
E50 'Defic de vitamina A'
E51 'Defic de tiamina'
E52 'Defic de niacina'
E53 'Defic de outr vitaminas do grupo B'
E55 'Defic de vitamina D'
E56 'Outr defic vitaminicas'
E58 'Defic de calcio da dieta'
E61 'Defic de outr elementos nutrientes'
E63 'Outr defic nutricionais'

E64 'Sequelas desnutric e outr defic nutricionais'
E65 'Adiposidade localizada'
E66 'Obesidade'
E67 'Outr form de hiperalimentacao'
E70 'Disturbios metabolism aminoacidos aromaticos'
E71 'Dist metab aminoacidos cad ramif e acid grax'
E72 'Outr disturbios metabolismo de aminoacidos'
E73 'Intolerancia a lactose'
E74 'Outr disturbios do metabolismo carboidratos'
E75 'Disturb metab esfingolip e outr depos lipid'
E76 'Disturbios metabolismo do glicosaminoglicano'
E77 'Disturbios do metabolismo de glicoproteinas'
E78 'Disturbios metab lipoproteinas e out lipidem'
E79 'Disturbios metabolismo purina e pirimidina'
E80 'Disturbios metab porfirina e bilirrubina'
E83 'Disturbios do metabolismo de minerais'
E84 'Fibrose cistica'
E85 'Amiloidose'
E86 'Deplecao de volume'
E87 'Outr transt equil hidroeletr e acido-basic'
E88 'Outr disturbios metabolicos'
F00 'Demencia na doenc de Alzheimer'
F01 'Demencia vascular'
F03 'Demencia NE'
F05 'Delirium nao induz alcool outr subst psicoat'
F06 'Outr transt ment lesao disf cereb doenc fis'
F07 'Transt pers comport dev doen lesao disf cer'
F09 'Transt mental organico ou sintomatico NE'
F10 'Transt mentais comport dev uso alcool'
F11 'Transt mentais e comport dev uso de opiaceos'
F12 'Transt mentais comport dev uso canabinoides'
F13 'Transt mentais comport dev uso sedat hipnot'
F14 'Transt mentais e comport dev uso da cocaina'
F15 'Transt ment comp uso outr estim incl cafeina'
F16 'Transt mentais comport dev uso alucinogenos'
F17 'Transt mentais e comport dev uso de fumo'
F18 'Transt mentais comport dev uso solv volateis'
F19 'Transt ment comp mult drog out subst psicoat'
F20 'Esquizofrenia'
F21 'Transt esquizotipico'
F22 'Transt delirantes persistentes'
F23 'Transt psicoticos agudos e transitorios'
F25 'Transt esquizoafetivos'
F28 'Outr transt psicoticos nao-organicos'
F29 'Psicose nao-organica NE'
F30 'Episodio maniaco'
F31 'Transt afetivo bipolar'
F32 'Episodios depressivos'
F33 'Transt depressivo recorrente'
F34 'Transt de humor persistentes'
F38 'Outr transt do humor'
F39 'Transt do humor NE'
F40 'Transt fobico-ansiosos'
F41 'Outr transt ansiosos'
F42 'Transt obsessivo-compulsivo'
F43 'Reacoes ao stress grave e transt adaptacao'
F44 'Transt dissociativos'
F45 'Transt somatoformes'

F48 'Outr transt neuroticos'
F50 'Transt da alimentacao'
F51 'Transt nao-organicos sono dev fat emocionais'
F54 'Fat psicolog comport assoc doenc transt COP'
F55 'Abuso de subst que nao produzem dependencia'
F59 'Sindr comp ass trans func fisio fat fisic NE'
F60 'Transt especificos da personalidade'
F70 'Retardo mental leve'
F71 'Retardo mental moderado'
F72 'Retardo mental grave'
F73 'Retardo mental profundo'
F79 'Retardo mental NE'
F80 'Transt especificos desenvolv fala linguagem'
F84 'Transt globais do desenvolv'
F88 'Outr transt do desenvolv psicologico'
F89 'Transt do desenvolv psicologico NE'
F90 'Transt hipercineticos'
F91 'Disturbios de conduta'
F98 'Outr transt comp emoc c/inicio inf adolesc'
F99 'Transt mental NE em outr parte'
G00 'Meningite bacter NCOP'
G03 'Meningite dev outr causas e a causas NE'
G04 'Encefalite mielite e encefalomielite'
G06 'Abscesso granuloma intracran intra-raquid'
G08 'Flebite tromboflebite intracran intra-raquid'
G09 'Sequelas doenc inflam sist nerv centr'
G10 'Doenc de Huntington'
G11 'Ataxia hereditaria'
G12 'Atrofia muscular espinal e sindr correlatas'
G20 'Doenc de Parkinson'
G21 'Parkinsonismo secund'
G23 'Outr doenc degenerativas dos ganglios base'
G24 'Distonia'
G25 'Outr doenc extrapiramidais transt movimentos'
G30 'Doenc de Alzheimer'
G31 'Outr doenc degenerativas sist nervoso NCOP'
G35 'Esclerose mult'
G36 'Outr desmielinizacoes disseminadas agudas'
G37 'Outr doenc desmielinizantes sist nerv centr'
G40 'Epilepsia'
G41 'Estado de mal epileptico'
G43 'Enxaqueca'
G44 'Outr sindr de algias cefalicas'
G45 'Acid vasc cerebr isquemicos trans sindr corr'
G47 'Disturbios do sono'
G50 'Transt do nervo trigemeo'
G58 'Outr mononeuropatias'
G60 'Neuropatia hereditaria e idiopatica'
G61 'Polineuropatia inflam'
G62 'Outr polineuropatias'
G64 'Outr transt do sist nervoso periferico'
G70 'Miastenia gravis outr transt neuromusculares'
G71 'Transt prim dos musculos'
G72 'Outr miopatias'
G80 'Paralisia cerebral'
G81 'Hemiplegia'
G82 'Paraplegia e tetraplegia'
G83 'Outr sindr paraliticas'

G90 'Transt do sist nervoso autonomo'
G91 'Hidrocefalia'
G92 'Encefalopatia toxica'
G93 'Outr transt do encefalo'
G95 'Outr doenc da medula espinal'
G96 'Outr transt do sist nervoso central'
G98 'Outr transt do sist nervoso NCOP'
H05 'Transt da orbita'
H35 'Outr transt da retina'
H44 'Transt do globo ocular'
H57 'Outr transt do olho e anexos'
H60 'Otite externa'
H65 'Otite media nao-supurativa'
H66 'Otite media supurativa e as NE'
H70 'Mastoidite e afeccoes correlatas'
H71 'Colesteatoma do ouvido medio'
H72 'Perfuracao da membrana do timpano'
H74 'Outr transt do ouvido medio e da mastoide'
H81 'Transt da funcao vestibular'
H83 'Outr transt do ouvido interno'
H92 'Otalgia e secrecao auditiva'
I00 'Febre reumatica s/mencao de compr do coracao'
I01 'Febre reumatica c/compr do coracao'
I02 'Coreia reumatica'
I05 'Doenc reumaticas da valva mitral'
I06 'Doenc reumaticas da valva aortica'
I07 'Doenc reumaticas da valva tricuspide'
I08 'Doenc de mult valvas'
I09 'Outr doenc reumaticas do coracao'
I10 'Hipertensao essencial'
I11 'Doenc cardiaca hipertensiva'
I12 'Doenc renal hipertensiva'
I13 'Doenc cardiaca e renal hipertensiva'
I15 'Hipertensao secund'
I20 'Angina pectoris'
I21 'Infarto agudo do miocardio'
I22 'Infarto do miocardio recorrente'
I23 'Alg complic atuais subs infarto agud miocard'
I24 'Outr doenc isquemicas agudas do coracao'
I25 'Doenc isquemica cronica do coracao'
I26 'Embolia pulmonar'
I27 'Outr form de doenc cardiaca pulmonar'
I28 'Outr doenc dos vasos pulmonares'
I30 'Pericardite aguda'
I31 'Outr doenc do pericardio'
I33 'Endocardite aguda e subaguda'
I34 'Transt nao-reumaticos da valva mitral'
I35 'Transt nao-reumaticos da valva aortica'
I36 'Transt nao-reumaticos da valva tricuspide'
I37 'Transt da valva pulmonar'
I38 'Endocardite de valva NE'
I40 'Miocardite aguda'
I42 'Cardiomiopatias'
I44 'Bloqueio atrioventricular e do ramo esquerdo'
I45 'Outr transt de conducao'
I46 'Parada cardiaca'
I47 'Taquicardia paroxistica'
I48 'Flutter e fibrilacao atrial'

I49 'Outr arritmias cardiacas'
I50 'Insuf cardiaca'
I51 'Complic cardiopatias doenc cardiacas mal def'
I60 'Hemorragia subaracnoide'
I61 'Hemorragia intracerebral'
I62 'Outr hemorragias intracranianas nao-traum'
I63 'Infarto cerebral'
I64 'Acid vasc cerebr NE como hemorrag isquemico'
I66 'Oclusao/estenose art cereb q n res inf cereb'
I67 'Outr doenc cerebrovasculares'
I69 'Sequelas de doenc cerebrovasculares'
I70 'Aterosclerose'
I71 'Aneurisma e disseccao da aorta'
I72 'Outr aneurismas'
I73 'Outr doenc vasculares perifericas'
I74 'Embolia e trombose arteriais'
I77 'Outr afeccoes das arterias e arteriolas'
I78 'Doenc dos capilares'
I80 'Flebite e tromboflebite'
I81 'Trombose da veia porta'
I82 'Outr embolia e trombose venosas'
I83 'Varizes dos membros infer'
I84 'Hemorroidas'
I85 'Varizes esofagianas'
I86 'Varizes de outr localiz'
I87 'Outr transt das veias'
I88 'Linfadenite inespecifica'
I89 'Outr transt nao-infecc vasos linf gangl linf'
I95 'Hipotensao'
I99 'Outr transt do aparelho circulatorio e os NE'
J00 'Nasofaringite aguda'
J01 'Sinusite aguda'
J02 'Faringite aguda'
J03 'Amigdalite aguda'
J04 'Laringite e traqueite agudas'
J05 'Laringite obstrutiva aguda e epiglotite'
J06 'Infecc agudas vias aereas super loc mult NE'
J09 'Influenza A (H1N1)'
J10 'Influenza dev outro virus influenza ident'
J11 'Influenza dev virus nao identificado'
J12 'Pneumonia viral NCOP'
J13 'Pneumonia dev Streptococcus pneumoniae'
J14 'Pneumonia dev Haemophilus infuenzae'
J15 'Pneumonia bacter NCOP'
J16 'Pneumonia dev out microorg infecc espec NCOP'
J18 'Pneumonia p/microorg NE'
J20 'Bronquite aguda'
J21 'Bronquiolite aguda'
J22 'Infecc agudas NE das vias aereas infer'
J31 'Rinite nasofaringite e faringite cronicas'
J32 'Sinusite cronica'
J34 'Outr transt do nariz e dos seios paranasais'
J35 'Doenc cronicas das amigdalas e das adenoides'
J36 'Abscesso periamigdaliano'
J37 'Laringite e laringotraqueite cronicas'
J38 'Doenc das cordas vocais e da laringe NCOP'
J39 'Outr doenc das vias aereas super'
J40 'Bronquite NE como aguda ou cronica'

J41 'Bronquite cronica simples e a mucopurulenta'
J42 'Bronquite cronica NE'
J43 'Enfisema'
J44 'Outr doenc pulmonares obstrutivas cronicas'
J45 'Asma'
J46 'Estado de mal asmatico'
J47 'Bronquectasia'
J60 'Pneumoconiose dos mineiros de carvao'
J61 'Pneumoconiose dev amianto outr fibr minerais'
J62 'Pneumoconiose dev poeira que cont silica'
J63 'Pneumoconiose dev outr poeiras inorganicas'
J64 'Pneumoconiose NE'
J65 'Pneumoconiose assoc c/tuberc'
J66 'Doenc das vias aereas dev poeiras org espec'
J67 'Pneumonite hipersensibilid dev poeiras org'
J68 'Afecc resp dev inal prod quim gas fumac vap'
J69 'Pneumonite dev solidos e liquidos'
J70 'Afeccoes respirat dev outr agentes externos'
J80 'Sindr do desconforto respirat do adulto'
J81 'Edema pulmonar NE de outr form'
J82 'Eosinofilia pulmonar NCOP'
J84 'Outr doenc pulmonares intersticiais'
J85 'Abscesso do pulmao e do mediastino'
J86 'Piotorax'
J90 'Derrame pleural NCOP'
J92 'Placas pleurais'
J93 'Pneumotorax'
J94 'Outr afeccoes pleurais'
J96 'Insuf respirat NCOP'
J98 'Outr transt respirat'
K04 'Doenc da polpa e dos tec periapicais'
K08 'Outr transt dentes e estrut de sustentacao'
K09 'Cistos da regiao bucal NCOP'
K10 'Outr doenc dos maxilares'
K11 'Doenc das gland salivares'
K12 'Estomatite e lesoes correlatas'
K13 'Outr doenc do labio e da mucosa oral'
K14 'Doenc da lingua'
K20 'Esofagite'
K21 'Doenc de refluxo gastroesofagico'
K22 'Outr doenc do esofago'
K25 'Ulcera gastrica'
K26 'Ulcera duodenal'
K27 'Ulcera peptica de localiz NE'
K28 'Ulcera gastrojejunal'
K29 'Gastrite e duodenite'
K30 'Dispepsia'
K31 'Outr doenc do estomago e do duodeno'
K35 'Apendicite aguda'
K36 'Outr form de apendicite'
K37 'Apendicite SOE'
K38 'Outr doenc do apendice'
K40 'Hernia inguinal'
K41 'Hernia femoral'
K42 'Hernia umbilical'
K43 'Hernia ventral'
K44 'Hernia diafragmatica'
K45 'Outr hernias abdominais'

K46 'Hernia abdominal NE'
K50 'Doenc de Crohn'
K51 'Colite ulcerativa'
K52 'Outr gastroenterites e colites nao-infecc'
K55 'Transt vasculares do intestino'
K56 'Ileo paralitico e obstr intestinal s/hernia'
K57 'Doenc diverticular do intestino'
K58 'Sindr do colon irritavel'
K59 'Outr transt funcionais do intestino'
K60 'Fissura e fistula das regioes anal e retal'
K61 'Abscesso das regioes anal e retal'
K62 'Outr doenc do reto e do anus'
K63 'Outr doenc do intestino'
K65 'Peritonite'
K66 'Outr transt do peritonio'
K70 'Doenc alcoolica do figado'
K71 'Doenc hepatica toxica'
K72 'Insuf hepatica NCOP'
K73 'Hepatite cronica NCOP'
K74 'Fibrose e cirrose hepaticas'
K75 'Outr doenc inflam do figado'
K76 'Outr doenc do figado'
K80 'Colelitiase'
K81 'Colecistite'
K82 'Outr doenc da vesicula biliar'
K83 'Outr doenc das vias biliares'
K85 'Pancreatite aguda'
K86 'Outr doenc do pancreas'
K90 'Ma-absorcao intestinal'
K92 'Outr doenc do aparelho digestivo'
L00 'Sindr pele escaldada estafilococ recem-nasc'
L01 'Impetigo'
L02 'Abscesso cutaneo furunculo e antraz'
L03 'Celulite'
L04 'Linfadenite aguda'
L05 'Cisto pilonidal'
L08 'Outr infecc localiz pele e tec subcutaneo'
L10 'Penfigo'
L11 'Outr afeccoes acantoliticas'
L12 'Penfigoide'
L13 'Outr afeccoes bolhosas'
L21 'Dermatite seborreica'
L26 'Dermatite esfoliativa'
L27 'Dermatite dev subst de uso interno'
L30 'Outr dermatites'
L40 'Psoriase'
L50 'Urticaria'
L51 'Eritema polimorfo'
L53 'Outr afeccoes eritematosas'
L82 'Ceratose seborreica'
L88 'Piodermite gangrenosa'
L89 'Ulcera de decubito'
L93 'Lupus eritematoso'
L94 'Outr afeccoes localizadas do tec conjuntivo'
L95 'Vasculite limitada a pele NCOP'
L97 'Ulcera dos membros infer NCOP'
L98 'Outr afeccoes da pele e tec subcutaneo NCOP'
M00 'Artrite piogenica'

M02 'Artropatias reacionais'
M05 'Artrite reumatoide soro-positiva'
M06 'Outr artrites reumatoides'
M08 'Artrite juvenil'
M10 'Gota'
M11 'Outr artropatias p/deposicao de cristais'
M12 'Outr artropatias espec'
M13 'Outr artrites'
M15 'Poliartrose'
M16 'Coxartrose'
M17 'Gonartrose'
M18 'Artrose prim articulacao carpometacarpiana'
M19 'Outr artroses'
M23 'Transt internos dos joelhos'
M24 'Outr transt articulares especificos'
M25 'Outr transt articulares NCOP'
M30 'Poliarterite nodosa e afeccoes correlatas'
M31 'Outr vasculopatias necrotizantes'
M32 'Lupus eritematoso disseminado'
M33 'Dermatopoliomiosite'
M34 'Esclerose sistemica'
M35 'Outr afeccoes sistemicas do tec conjuntivo'
M40 'Cifose e lordose'
M41 'Escoliose'
M42 'Osteocondrose da coluna vertebral'
M43 'Outr dorsopatias deformantes'
M45 'Espondilite ancilosante'
M46 'Outr espondilopatias inflam'
M47 'Espondilose'
M48 'Outr espondilopatias'
M50 'Transt dos discos cervicais'
M51 'Outr transt de discos intervertebrais'
M53 'Outr dorsopatias NCOP'
M54 'Dorsalgia'
M60 'Miosite'
M61 'Calcificacao e ossificacao do musculo'
M62 'Outr transt musculares'
M67 'Outr transt das sinovias e dos tendoes'
M72 'Transt fibroblasticos'
M79 'Outr transt dos tec moles NCOP'
M80 'Osteoporose c/frat patologica'
M81 'Osteoporose s/frat patologica'
M83 'Osteomalacia do adulto'
M84 'Transt da continuidade do osso'
M85 'Outr transt da densidade e estrutura osseas'
M86 'Osteomielite'
M87 'Osteonecrose'
M88 'Doenc de Paget do osso'
M89 'Outr transt osseos'
M91 'Osteocondrose juvenil do quadril e da pelve'
M92 'Outr osteocondroses juvenis'
M93 'Outr osteocondropatias'
M94 'Outr transt das cartilagens'
M95 'Outr deform adquir sist osteomusc tec conj'
M99 'Lesoes biomecanicas NCOP'
N00 'Sindr nefritica aguda'
N01 'Sindr nefritica rapidamente progressiva'
N02 'Hematuria recidivante e persistente'

N03 'Sindr nefritica cronica'
N04 'Sindr nefrotica'
N05 'Sindr nefritica NE'
N07 'Nefropatia hereditaria NCOP'
N10 'Nefrite tubulo-intersticial aguda'
N11 'Nefrite tubulo-intersticial cronica'
N12 'Nefrite tubulo-intersticial NE aguda cronica'
N13 'Uropatia obstrutiva e p/refluxo'
N14 'Afec tubul tubulo-interst ind drog met pesad'
N15 'Outr doenc renais tubulo-intersticiais'
N17 'Insuf renal aguda'
N18 'Insuf renal cronica'
N19 'Insuf renal NE'
N20 'Calculose do rim e do ureter'
N21 'Calculose do trato urinario infer'
N23 'Colica nefretica NE'
N25 'Transt result funcao renal tubular alterada'
N26 'Rim contraido NE'
N27 'Hipoplasia renal de causa desconhecida'
N28 'Outr transt do rim e do ureter NCOP'
N30 'Cistite'
N31 'Disfuncoes neuromusculares da bexiga NCOP'
N32 'Outr transt da bexiga'
N34 'Uretrite e sindr uretral'
N35 'Estenose da uretra'
N36 'Outr transt da uretra'
N39 'Outr transt do trato urinario'
N40 'Hiperplasia da prostata'
N41 'Doenc inflam da prostata'
N42 'Outr afeccoes da prostata'
N43 'Hidrocele e espermatocele'
N44 'Torcao do testiculo'
N45 'Orquite e epididimite'
N47 'Hipertrofia do prepucio fimose e parafimose'
N48 'Outr transt do penis'
N49 'Transt inflam orgaos genitais masc NCOP'
N50 'Outr transt dos orgaos genitais masc'
N61 'Transt inflam da mama'
N62 'Hipertrofia da mama'
N63 'Nodulo mamario NE'
N64 'Outr doenc da mama'
N70 'Salpingite e ooforite'
N71 'Doenc inflam do utero exceto o colo'
N72 'Doenc inflam do colo do utero'
N73 'Outr doenc inflam pelvicas femin'
N75 'Doenc da gland de Bartholin'
N76 'Outr afeccoes inflam da vagina e da vulva'
N80 'Endometriose'
N81 'Prolapso genital femin'
N82 'Fistulas do trato genital femin'
N83 'Transt nao-infl ovario tromp Falop lig largo'
N85 'Outr transt nao-inflam utero exc colo utero'
N87 'Displasia do colo do utero'
N92 'Menstruacao excessiva frequente e irregular'
N94 'Dor outr afecc ass org genit fem cicl menstr'
N98 'Complic assoc a fecundacao artificial'
O00 'Gravidez ectopica'
O01 'Mola hidatiforme'

O02 'Outr produtos anormais da concepcao'
O03 'Aborto espontaneo'
O04 'Aborto p/razoes medicas e legais'
O05 'Outr tipos de aborto'
O06 'Aborto NE'
O07 'Falha de tentativa de aborto'
O08 'Complic conseq aborto gravidez ectop molar'
O10 'Hipertens pre-exist complic grav parto puerp'
O11 'Dist hipertens pre-exist proteinuria superp'
O12 'Edema e proteinuria gestac s/hipertensao'
O13 'Hipertensao gestacional s/proteinuria signif'
O14 'Hipertensao gestacional c/proteinuria signif'
O15 'Eclampsia'
O16 'Hipertensao materna NE'
O20 'Hemorragia do inicio da gravidez'
O21 'Vomitos excessivos na gravidez'
O22 'Complic venosas na gravidez'
O23 'Infecc do trato geniturinario na gravidez'
O24 'Diabetes mellitus na gravidez'
O26 'Assist materna outr complic lig predom grav'
O29 'Complic anestesia admin durante gravidez'
O30 'Gestacao mult'
O34 'Assist prest mae anor conh susp org pelv mat'
O36 'Assist prest mae outr probl fet conhec susp'
O41 'Outr transt membranas e liquido amniotico'
O43 'Transt da placenta'
O44 'Placenta previa'
O45 'Descolamento prematuro da placenta'
O46 'Hemorragia anteparto NCOP'
O60 'Trabalho de parto pre-termo'
O62 'Anormalidades da contracao uterina'
O63 'Trabalho de parto prolongado'
O65 'Obstr trab parto dev anorm pelvica da mae'
O66 'Outr form de obstrucao do trabalho de parto'
O67 'Trab parto parto compl hemorr intrapart NCOP'
O68 'Trab parto e parto complic sofrimento fetal'
O71 'Outr traum obstetricos'
O72 'Hemorragia pos-parto'
O73 'Retencao placenta e membranas s/hemorragias'
O74 'Complic anestesia durante trab parto e parto'
O75 'Outr complic do trab parto e do parto NCOP'
O85 'Infecc puerperal'
O86 'Outr infecc puerperais'
O87 'Complic venosas no puerperio'
O88 'Embolia orig obstetrica'
O89 'Complic da anestesia admin durante puerperio'
O90 'Complic do puerperio NCOP'
O91 'Infecc mamarias assoc ao parto'
O95 'Morte obstetrica de causa NE'
O96 'Morte qq caus obst mais 42d menos 1a parto'
O97 'Morte p/sequelas causas obstetricas diretas'
O98 'Doen inf paras mat COP compl grav part puerp'
O99 'Outr doenc mat COP compl grav parto puerp'
P00 'Fet rec-nasc afet afec mat n obr rel grav at'
P01 'Fet rec-nasc afet complic maternas gravidez'
P02 'Fet rec-nasc afet compl plac cord umb membr'
P03 'Fet rec-nasc afet out compl trab parto parto'
P04 'Fet rec-nasc infl af noc trans plac leit mat'

P05 'Crescimento fetal retard e desnutric fetal'
P07 'Transt rel gest curt dur peso baix nasc NCOP'
P10 'Laceracao intracran hemorrag dev traum parto'
P11 'Outr traum de parto do sist nervoso central'
P12 'Lesao do couro cabeludo dev traum de parto'
P13 'Lesoes do esqueleto dev traum de parto'
P14 'Lesoes ao nascer do sist nervoso periferico'
P15 'Outr traum de parto'
P20 'Hipoxia intra-uterina'
P21 'Asfixia ao nascer'
P22 'Desconforto respirat do recem-nascido'
P23 'Pneumonia congen'
P24 'Sindr de aspiracao neonatal'
P25 'Enfisema interst afecc corr orig per perinat'
P26 'Hemorragia pulmonar orig periodo perinatal'
P27 'Doenc respirat cron orig periodo perinatal'
P28 'Outr afeccoes respirat orig per perinatal'
P29 'Transt cardiovasc orig periodo perinatal'
P35 'Doenc virais congen'
P36 'Septicemia bacter do recem-nascido'
P37 'Outr doenc infecc e parasit congen'
P38 'Onfalite recem-nasc c/ou s/hemorragia leve'
P39 'Outr infecc especificas do periodo perinatal'
P50 'Perda sanguinea fetal'
P51 'Hemorragia umbilical do recem-nascido'
P52 'Hemorragia intracran nao-traum feto rec-nasc'
P53 'Doenc hemorragica do feto e do recem-nascido'
P54 'Outr hemorragias neonatais'
P55 'Doenc hemolitica do feto e do recem-nascido'
P56 'Hidropsia fetal dev doenc hemolitica'
P57 'Kernicterus'
P58 'Ictericia neonatal dev outr hemolises excess'
P59 'Ictericia neonatal dev outr causas e as NE'
P60 'Coagulacao intravasc dissem feto rec-nasc'
P61 'Outr transt hematologicos perinatais'
P70 'Trans transit metab carboid esp fet rec-nasc'
P74 'Outr dist eletrolit metab transit per neonat'
P76 'Outr obstrucoes intestinais do recem-nascido'
P77 'Enterocolite necrotizante do feto e rec-nasc'
P78 'Outr transt ap digestivo periodo perinatal'
P80 'Hipotermia do recem-nascido'
P81 'Outr disturbios regulacao termica rec-nasc'
P83 'Outr afecc compr tegum espec feto rec-nasc'
P90 'Convulsoes do recem-nascido'
P91 'Outr disturbios funcao cerebral rec-nasc'
P92 'Problemas de alimentacao do recem-nascido'
P94 'Transt do tonus muscular do recem-nascido'
P95 'Morte fetal de causa NE'
P96 'Outr afeccoes originadas periodo perinatal'
Q00 'Anencefalia e malformacoes similares'
Q01 'Encefalocele'
Q02 'Microcefalia'
Q03 'Hidrocefalia congen'
Q04 'Outr malformacoes congen do cerebro'
Q05 'Espinha bifida'
Q06 'Outr malformacoes congen da medula espinhal'
Q07 'Outr malformacoes congen do sist nervoso'
Q17 'Outr malformacoes congen da orelha'

Q18 'Outr malformacoes congen da face e pescoco'
Q20 'Malform congen camaras e comunicacoes card'
Q21 'Malformacoes congen dos septos cardiacos'
Q22 'Malform congen valvas pulmonar tricuspide'
Q23 'Malformacoes congen valvas aortica e mitral'
Q24 'Outr malformacoes congen do coracao'
Q25 'Malformacoes congen das grandes arterias'
Q26 'Malformacoes congen das grandes veias'
Q27 'Outr malformacoes congen sist vasc perif'
Q28 'Outr malform congen aparelho circulatorio'
Q30 'Malformacao congen do nariz'
Q31 'Malformacoes congen da laringe'
Q32 'Malformacoes congen traqueia e bronquios'
Q33 'Malformacoes congen do pulmao'
Q34 'Outr malformacoes congen aparelho respirat'
Q35 'Fenda palatina'
Q36 'Fenda labial'
Q37 'Fenda labial c/fenda palatina'
Q38 'Outr malform congen lingua boca e faringe'
Q39 'Malformacoes congen do esofago'
Q40 'Outr malform congen trato digestivo super'
Q41 'Ausencia atresia estenose congen intest delg'
Q42 'Ausencia atresia e estenose congen do colon'
Q43 'Outr malformacoes congen do intestino'
Q44 'Malform congen vesic biliar via biliar figad'
Q45 'Outr malformacoes congen aparelho digestivo'
Q51 'Malformacoes congen utero e do colo do utero'
Q52 'Outr malformacoes congen org genitais femin'
Q53 'Testiculo nao-descido'
Q54 'Hipospadias'
Q56 'Sexo indeterminado e pseudo-hermafroditismo'
Q60 'Agenesia renal e outr defeitos reducao rim'
Q61 'Doenc cisticas do rim'
Q62 'Anom cong obstr pelv renal malf cong ureter'
Q63 'Outr malformacoes congen do rim'
Q64 'Outr malformacoes congen aparelho urinario'
Q67 'Deform osteom cong cabeca face coluna torax'
Q74 'Outr malformacoes congen dos membros'
Q75 'Outr malformacoes congen ossos cranio e face'
Q76 'Malform congen coluna vertebral ossos torax'
Q77 'Osteocondr c/anom cresc ossos long col vert'
Q78 'Outr osteocondrodisplasias'
Q79 'Malformacoes congen sist osteomuscular NCOP'
Q80 'Ictiose congen'
Q81 'Epidermolise bolhosa'
Q85 'Facomatoses NCOP'
Q86 'Sindr c/malf cong dev causas exog conh NCOP'
Q87 'Outr sindr c/malform cong q acomet mult sist'
Q89 'Outr malformacoes congen NCOP'
Q90 'Sindr de Down'
Q91 'Sindr de Edwards e sindr de Patau'
Q92 'Outr trissomias e trissom parc autoss NCOP'
Q93 'Monossomias e delecoes dos autossomos NCOP'
Q95 'Rearranjos equilibr e marcadores estrut NCOP'
Q96 'Sindr de Turner'
Q98 'Outr anom cromoss sexuais fenotipo masc NCOP'
Q99 'Outr anomalias dos cromossomos NCOP'
R00 'Anormalidades do batimento cardiaco'

R01 'Sopros e outr ruidos cardiacos'
R02 'Gangrena NCOP'
R03 'Valor anormal pressao arterial s/diagn'
R04 'Hemorragia das vias respirat'
R05 'Tosse'
R06 'Anormalidades da respiracao'
R07 'Dor de garganta e no peito'
R09 'Outr sint sinais relat ap circulat respirat'
R10 'Dor abdominal e pelvica'
R11 'Nausea e vomitos'
R13 'Disfagia'
R14 'Flatulencia e afeccoes correlatas'
R15 'Incontinencia fecal'
R16 'Hepatomegalia e esplenomegalia NCOP'
R17 'Ictericia NE'
R18 'Ascite'
R19 'Outr sint e sinais relat ap digest abdome'
R22 'Tumefac massa tumoracao loc pele tec subcut'
R23 'Outr alteracoes cutaneas'
R26 'Anormalidades da marcha e da mobilidade'
R27 'Outr disturbios da coordenacao'
R29 'Outr sint sinais relat sist nerv osteomusc'
R31 'Hematuria NE'
R32 'Incontinencia urinaria NE'
R34 'Anuria e oliguria'
R36 'Secrecao uretral'
R39 'Outr sint e sinais relativos ap urinario'
R40 'Sonolencia estupor e coma'
R47 'Disturbios da fala NCOP'
R50 'Febre origem desconhecida e outras origens'
R51 'Cefaleia'
R52 'Dor NCOP'
R53 'Mal estar fadiga'
R54 'Senilidade'
R55 'Sincope e colapso'
R56 'Convulsoes NCOP'
R57 'Choque NCOP'
R58 'Hemorragia NCOP'
R59 'Aumento de volume dos ganglios linfaticos'
R60 'Edema NCOP'
R61 'Hiperidrose'
R62 'Retardo do desenvolv fisiologico normal'
R63 'Sint sinais relat ingestao alimentos liquid'
R64 'Caquexia'
R68 'Outr sint e sinais gerais'
R70 'Veloc hemossedim elev outr anorm visc plasm'
R72 'Anormalidade dos leucocitos NCOP'
R73 'Aumento da glicemia'
R74 'Anormalidades dos niveis de enzimas sericas'
R76 'Outr achados imunologicos anormais no soro'
R78 'Presenca drog outr subst norm n encontr sang'
R79 'Outr achados anormais exames quimicos sangue'
R80 'Proteinuria isolada'
R81 'Glicosuria'
R85 'Achados anorm mat prov org digest cav abdom'
R87 'Achados anormais mat prov org genitais femin'
R89 'Achados anorms mat prov outr org ap sist tec'
R90 'Result anorm exam diagn imag sist nerv centr'

R91 'Achados anorm exames diagn imagem do pulmao'
R92 'Achados anorm exames diagn imagem da mama'
R93 'Achados anorm exam diagn imag out estr corp'
R94 'Resultados anormais de estudos de funcao'
R95 'Sindr da morte subita na infancia'
R96 'Outr mortes subitas de causa desconhecida'
R98 'Morte s/assist'
R99 'Outr causas mal definidas e NE mortalidade'
V01 'Pedestre traum colis veic a pedal'
V02 'Pedestre traum colis veic motor 2 3 rodas'
V03 'Pedestre traum colis automov pickup caminhon'
V04 'Pedestre traum colis veic transp pesado onib'
V05 'Pedestre traum colis trem veic ferroviario'
V06 'Pedestre traum colis outr veic nao-motoriz'
V09 'Pedestre traum outr acid transp e NE'
V10 'Ciclista traum colis pedestre animal'
V11 'Ciclista traum colis outr veic a pedal'
V12 'Ciclista traum colis veic motor 2 3 rodas'
V13 'Ciclista traum colis automov pickup caminhon'
V14 'Ciclis traum colis veic transp pesado onibus'
V16 'Ciclista traum colis outr veic nao-motoriz'
V17 'Ciclista traum colis objeto fixo ou parado'
V18 'Ciclista traum acid transp s/colis'
V19 'Ciclista traum acid transp e NE'
V20 'Motociclista traum colis pedestre animal'
V21 'Motociclista traum colis veic pedal'
V22 'Motocicl traum colis veic motor 2 3 rodas'
V23 'Motocicl traum colis automov pickup caminhon'
V24 'Motocicl traum colis veic transp pesado onib'
V25 'Motociclista traum colis trem veic ferrov'
V26 'Motocicl traum colis outr veic nao-motoriz'
V27 'Motocicl traum colis objeto fixo parado'
V28 'Motociclista traum acid transp s/colis'
V29 'Motociclista traum outr acid transp e NE'
V30 'Ocup tricicl mot traum colis pedestre animal'
V32 'Ocup tric mot traum col out veic mot 2 3 rod'
V33 'Ocup tric mot traum col auto pickup caminhon'
V34 'Ocup tric mot traum col veic transp pes onib'
V36 'Ocup tric mot traum colis outr veic n-motor'
V37 'Ocup tricic mot traum colis obj fixo parado'
V38 'Ocup tricic motor traum acid transp s/colis'
V39 'Ocup tricicl mot traum outr acid transp e NE'
V40 'Ocup automovel traum colis pedestre animal'
V41 'Ocup automovel traum colis veic a pedal'
V42 'Ocup autotraum colis outr veic mot 2 3 rodas'
V43 'Ocup automov traum col auto pickup caminhon'
V44 'Ocup autom traum colis veic trans pesad onib'
V45 'Ocup automovel traum colis trem veic ferrov'
V46 'Ocup automov traum colis outr veic n-motor'
V47 'Ocup automovel traum colis obj fixo parado'
V48 'Ocup automovel traum acid transp s/colis'
V49 'Ocup automovel traum outr acid transp e NE'
V50 'Ocup caminhonete traum colis pedestre animal'
V52 'Ocup caminhon traum colis veic mot 2 3 rodas'
V53 'Ocup caminhon traum colis automov caminhon'
V54 'Ocup caminhon traum col veic transp pes onib'
V57 'Ocup caminhonete traum colis obj fixo parado'
V58 'Ocup caminhonete traum acid transp s/colis'

V59 'Ocup caminhonete traum outr acid transp NE'
V62 'Ocup v transp pes traum col veic mot 2 3 rod'
V63 'Ocup veic tr pesado traum col auto caminhon'
V64 'Ocup v tr pes tr col outr veic tr pes onib'
V66 'Ocup veic tr pesado traum col out veic n-mot'
V67 'Ocup veic tr pesado traum col obj fixo parad'
V68 'Ocup veic tr pesado traum ac transp s/colis'
V69 'Ocup veic tr pesado traum outr ac transp NE'
V70 'Ocup onibus traum colis pedestre animal'
V72 'Ocup onibus traum col out veic mot 2 3 rodas'
V73 'Ocup onibus traum colis automovel caminhonet'
V74 'Ocup onibus traum colis veic transp pes onib'
V75 'Ocup onibus traum colis trem veic ferrov'
V77 'Ocup onibus traum colis objeto fixo parado'
V78 'Ocup onibus traum acid transp s/colis'
V79 'Ocup onibus traum outr acid transp e NE'
V80 'Pess mont anim oc veic anim traum ac transp'
V81 'Ocup trem veic ferroviario traum acid transp'
V82 'Ocup de um bonde traum acid transp'
V83 'Ocup veic esp mot area ind traum ac transp'
V84 'Ocup veic esp mot uso agric traum acid trans'
V85 'Ocup veic mot esp constr traum acid transp'
V86 'Ocup veic outr uso n-via pub traum ac transp'
V87 'Acid trans tipo espec desconh mod transp vit'
V88 'Ac n-trans tipo espec desconh mod transp vit'
V89 'Acid veic mot n-mot tipos de veic NE'
V90 'Acid embarcacao caus afogamento submersao'
V91 'Acid embarcacao causando outr tipo de traum'
V92 'Afog submers rel transp agua s/acid embarc'
V93 'Acid bord emb s/ac bem n caus afog submers'
V94 'Outr acid transp p/agua e os NE'
V95 'Acid de aeronave mot causando traum ao ocup'
V96 'Acid aeronave s/motor causando traum a ocup'
V97 'Outr acid espec de transporte aereo'
V98 'Outr acid transp espec'
V99 'Acid transp NE'
W01 'Queda mesmo nivel escorr tropec passo falso'
W02 'Queda env patins rodas gelo esqui pranch rod'
W03 'Outr qued mesmo niv colis empurrao outr pess'
W04 'Queda enquanto carreg apoiado p/outr pessoas'
W05 'Queda envolv uma cadeira de rodas'
W06 'Queda de um leito'
W07 'Queda de uma cadeira'
W08 'Queda de outr tipo de mobilia'
W09 'Queda envolv equipamento de playground'
W10 'Queda em ou de escadas ou degraus'
W11 'Queda em ou de escadas de mao'
W12 'Queda em ou de um andaime'
W13 'Queda de ou p/fora edificios outr estruturas'
W14 'Queda de arvore'
W15 'Queda de penhasco'
W16 'Merg pulo agua caus out traum n afog submers'
W17 'Outr quedas de um nivel a outr'
W18 'Outr quedas no mesmo nivel'
W19 'Queda s/especificacao'
W20 'Impacto caus objeto lanc projetado em queda'
W21 'Impacto acid ativo passivo caus equip esport'
W22 'Impacto acid ativo passivo caus outr objetos'

W23 'Apert colhid comprim esmag dentro objetos'
W24 'Contato elevadores instr de transm NCOP'
W25 'Contato c/vidro cortante'
W26 'Contato c/faca espada e punhal'
W27 'Contato c/ferramentas manuais s/motor'
W28 'Contato segadeira mot p/cortar aparar grama'
W29 'Contat out utens manuais ap domest equip mot'
W30 'Contato c/maquinaria agricola'
W31 'Contato c/outr maquinas e c/as NE'
W32 'Projetil de revolver'
W33 'Rifle espingarda armas fogo de maior tamanho'
W34 'Projeteis de outr armas de fogo e das NE'
W35 'Explosao ou ruptura de caldeira'
W36 'Explosao ou ruptura de cilindro de gas'
W37 'Explosao ruptura pneumat tubulac mang press'
W38 'Explosao ruptura outr ap pressurizados espec'
W39 'Queima de fogos de artificio'
W40 'Explosao de outr materiais'
W41 'Exposicao a um jato de alta pressao'
W44 'Penetr corpo estranho olho orificio natural'
W45 'Penetracao corpo objeto estranho pele'
W49 'Exposicao outr forcas mecan inanimadas e NE'
W50 'Golpe panc pontape mord escor infl outr pess'
W51 'Colis entre duas pessoas'
W54 'Mordedura ou golpe provocado p/cao'
W55 'Mordedura golpe provoc outr animais mamif'
W57 'Morded picadas inseto outr artrop n-venen'
W58 'Mordedura golpe provoc crocodilo ou aligÃ¡tor'
W59 'Mordedura ou esmag provocado p/outr repteis'
W64 'Exposicao outr forcas mecan animadas e as NE'
W65 'Afogamento submersao durante banho banheira'
W66 'Afogamento submersao consec queda banheira'
W67 'Afogamento e submersao em piscina'
W68 'Afogamento submersao conseq queda piscina'
W69 'Afogamento e submersao em aguas naturais'
W70 'Afogamento submersao conseq queda aguas nat'
W73 'Outr afogamentos e submersao espec'
W74 'Afogamento e submersao NE'
W75 'Sufocacao e estrangulamento acid na cama'
W76 'Outr enforcamento e estrangulamento acid'
W77 'Risco resp dev desmor queda terra outr subst'
W78 'Inalacao do conteudo gastrico'
W79 'Inalacao ingest aliment caus obstr trat resp'
W80 'Inalac ingest outr obj caus obstr trat resp'
W81 'Confinado aprision ambiente pobre oxigenio'
W83 'Outr riscos espec a respiracao'
W84 'Riscos NE a respiracao'
W85 'Exposicao linhas transm de corrente eletrica'
W86 'Exposicao a outr corrente eletrica espec'
W87 'Exposicao a corrente eletrica NE'
W89 'Expos fontes lumin artif visiv luz ultraviol'
W90 'Exposicao outr tipos radiacao nao-ionizante'
W92 'Exposicao calor excessivo orig artificial'
W93 'Exposicao frio excessivo orig artificial'
W94 'Expos alta baixa variacoes pressao atmosf'
W99 'Exposicao outr fatores ambient artif e NE'
X00 'Expos fogo n-contr edificio outr tipo constr'
X01 'Expos fogo n-contr fora edif out tipo constr'

X02 'Exposicao fogo contr edif outr tipo constr'
X03 'Expos fogo contr fora edif outr tipo constr'
X04 'Exposicao combustao subst muito inflamavel'
X05 'Exposicao a combustao de roupa de dormir'
X06 'Exposicao combustao outr tipo roupa acessor'
X08 'Exposicao outr tipo espec fumaca fogo chamas'
X09 'Exposicao a tipo NE de fumaca fogo chamas'
X10 'Contato bebid alim gord oleo cozinha quentes'
X12 'Contato c/outr liquidos quentes'
X13 'Contato c/vapor dagua e c/vapores quentes'
X14 'Contato c/ar e gases quentes'
X15 'Contato c/aparelhos domesticos quentes'
X16 'Contato c/aquecedores radiadores e tubulacao'
X17 'Contato motores maquinas ferramentas quentes'
X18 'Contato c/outr metais quentes'
X19 'Contato outr fontes calor subst quentes NE'
X20 'Contato c/serpentes e lagartos venenosos'
X21 'Contato c/aranhas venenosas'
X22 'Contato c/escorpioes'
X23 'Contato c/abelhas vespas e vespoes'
X24 'Contato c/centopeias e miriapodes venenosas'
X25 'Contato c/outr artropodes venenosos'
X26 'Contato animais e plantas marinhos venenosos'
X27 'Contato c/outr animais venenosos espec'
X28 'Contato c/outr plantas venenosas espec'
X29 'Contato animais ou plantas venenosos s/espec'
X30 'Exposicao a calor natural excessivo'
X31 'Exposicao a frio natural excessivo'
X32 'Exposicao a luz solar'
X33 'Vitima de raio'
X36 'Vitima avalanc desab terra out mov sup terr'
X37 'Vitima de tempestade cataclismica'
X38 'Vitima de inundacao'
X39 'Exposicao a outr forcas da natureza e as NE'
X40 'Envenen acid analg antipir anti-reum n-opiac'
X41 'Env ac anticon sed hipn antipark psicot NCOP'
X42 'Envenen acid narcot psicodislepticos NCOP'
X43 'Envenen acid outr subst farm sist nerv auton'
X44 'Envenen acid outr drog medic subst biolog NE'
X45 'Envenen acid p/e exposicao ao alcool'
X46 'Envenen acid solv org hidrocarb halog vapor'
X47 'Intox acid outr gases e vapores'
X48 'Envenen acid p/e exposicao a pesticidas'
X49 'Envenen acid outr subst quim nocivas e as NE'
X50 'Excesso exerc movim vigorosos ou repetitivos'
X51 'Viagem e movimento'
X52 'Estadia prolongada ambiente agravitacional'
X54 'Falta de agua'
X57 'Privacao NE'
X58 'Exposicao a outr fatores espec'
X59 'Exposicao a fatores NE'
X60 'Auto-int int analg antipir anti-reum n-opiac'
X61 'Auto-int int a-conv sed hip a-park psic NCOP'
X62 'Auto-intox intenc narcot psicodislept NCOP'
X63 'Auto-int int outr subst farm sist nerv auton'
X64 'Auto-int intenc out drog med subst biolog NE'
X65 'Auto-intox voluntaria p/alcool'
X66 'Auto-int int solv org hidrocarb halog vapor'

X67 'Auto-intox intenc p/outr gases e vapores'
X68 'Auto-intox intenc a pesticidas'
X69 'Auto-int intenc outr prod quim subst noc NE'
X70 'Lesao autoprov intenc enforc estrang sufoc'
X71 'Lesao autoprov intenc p/afogamento submersao'
X72 'Lesao autoprov intenc disp arma fogo de mao'
X73 'Les autoprov int disp arm fog maior calibre'
X74 'Lesao autopr intenc disp outr arma fogo e NE'
X75 'Lesao autoprov intenc p/disp explosivos'
X76 'Lesao autoprov intenc fumaca fogo e chamas'
X77 'Lesao autopr int vapor agua gas obj quent'
X78 'Lesao autoprov intenc obj cortante penetr'
X79 'Lesao autoprov intenc p/objeto contundente'
X80 'Lesao autoprov intenc precip lugar elevado'
X81 'Lesao autoprov intenc precip perm obj movim'
X82 'Lesao autoprov intenc impacto veic a motor'
X83 'Lesao autoprov intenc p/outr meios espec'
X84 'Lesao autoprov intenc p/meios NE'
X85 'Agressao meio drog medic e subst biologicas'
X86 'Agressao p/meio de subst corrosivas'
X87 'Agressao p/pesticidas'
X88 'Agressao p/meio de gases e vapores'
X89 'Agressao outr prod quim subst nocivas espec'
X90 'Agressao prod quimicos e subst nocivas NE'
X91 'Agressao enforc estrangulamento sufocacao'
X92 'Agressao p/meio de afogamento e submersao'
X93 'Agressao disparo de arma de fogo de mao'
X94 'Agressao disparo arma fogo de maior calibre'
X95 'Agressao disparo outr arma de fogo ou NE'
X96 'Agressao p/meio de material explosivo'
X97 'Agressao p/meio de fumaca fogo e chamas'
X98 'Agressao vapor agua gases ou objetos quentes'
X99 'Agressao objeto cortante ou penetrante'
Y00 'Agressao p/meio de um objeto contundente'
Y01 'Agressao p/meio projecao de um lugar elevado'
Y02 'Agressao proj coloc vitima obj movimento'
Y03 'Agressao p/meio de impacto veic a motor'
Y04 'Agressao p/meio de forca corporal'
Y05 'Agressao sexual p/meio de forca fisica'
Y06 'Negligencia e abandono'
Y07 'Outr sindr de maus tratos'
Y08 'Agressao p/outr meios espec'
Y09 'Agressao p/meios NE'
Y10 'Env analg antipir antireum n-opiac int n det'
Y11 'Env antic sed hipn antip psic NCOP int n det'
Y12 'Envenen narcot psicodislept NCOP int n det'
Y13 'Env out subst farm sist nerv auton int n det'
Y14 'Env out drog med subst biolog e NE int n det'
Y15 'Envenen alcool intencao nao determinada'
Y16 'Env solv org hidrocarb halog vap int n det'
Y17 'Envenen outr gases vapores intenc n det'
Y18 'Envenen pesticidas intencao nao determinada'
Y19 'Env out prod quim subst noc e NE int n det'
Y20 'Enforc estrang sufoc intenc nao determinada'
Y21 'Afogamento submersao intenc nao determinada'
Y22 'Disparo de pistola intencao nao determinada'
Y23 'Disparo arma fogo maior calibre intenc n det'
Y24 'Disparo outr arma fogo e NE intenc nao det'

```
    Y25 'Contato c/material explosivo intenc n det'
    Y26 'Exposicao fumaca fogo chamas intenc n det'
    Y27 'Exposic vapor agua gas obj quente int n det'
    Y28 'Contato obj cortante penetrante intenc n det'
    Y29 'Contato obj contundente intenc n det'
    Y30 'Queda salto empurr lugar elev intenc n det'
    Y31 'Queda perman corrida obj mov intenc n det'
    Y32 'Impacto veic a motor intenc nao determinada'
    Y33 'Outr fatos ou eventos espec intenc n det'
    Y34 'Fatos ou eventos NE e intenc nao determinada'
    Y35 'Intervencao legal'
    Y40 'Antibioticos sistemicos'
    Y42 'Hormonios subst sintet antagonistas NCOP'
    Y43 'Subst de acao prim sistemica'
    Y44 'Subst farm atuam prim s/constit sangue'
    Y45 'Subst analges antipiret e antiinflamatorias'
    Y47 'Sedativos hipnoticos e tranquilizantes'
    Y48 'Anestesicos e gases terapeuticos'
    Y49 'Subst psicotropicas NCOP'
    Y51 'Drogas que atuam prim s/sist nerv auton'
    Y52 'Subst que atuam prim aparelho cardiovascular'
    Y53 'Subst que atuam prim aparelho gastrointest'
    Y57 'Outr drogas e medicamentos e as NE'
    Y58 'Vacinas bacter'
    Y59 'Outr vacinas e subst biologicas e as NE'
    Y60 'Cort punc perf hemorr acid cuid med cirurg'
    Y61 'Obj estranho deix acid prest cuid cirurg med'
    Y62 'Asseps insuf prest cuidados cirurg e medicos'
    Y65 'Outr acid durante prest cuid medic cirurg'
    Y69 'Acid NE durante prest cuidado medic cirurg'
    Y70 'Disp anestesiologia assoc incid adversos'
    Y71 'Disp cardiovasculares assoc incid adversos'
    Y72 'Disp utiliz otorrino assoc incid adversos'
    Y73 'Disp usados gastroent urolog assoc incid adv'
    Y74 'Disp gerais uso hosp pessoal assoc incid adv'
    Y75 'Disp utiliz neurolog assoc incid adversos'
    Y76 'Disp utiliz obstetr ginec assoc incid adv'
    Y79 'Disp ortopedicos assoc a incidentes adversos'
    Y81 'Disp util cirurg geral plast assoc incid adv'
    Y82 'Outr disp assoc incidentes adversos e os NE'
    Y83 'Reac anorm compl tard interv cirurg s/acid'
    Y84 'Reac anorm compl tard out proc med s/acid'
    Y85 'Sequelas de acid transp'
    Y86 'Sequelas de outr acid'
    Y87 'Seq lesao autopr inten agress fato int indet'
    Y88 'Sequelas cuid med cirurg consid causa ext'
    Y89 'Sequelas de outr causas externas'.


FREQUENCIES VARIABLES=  cmpdis pa_sexo
  /ORDER=ANALYSIS.


FREQUENCIES VARIABLES= pa_valapr
  /STATISTICS=SUM
   /FORMAT=LIMIT(1)
  /ORDER=ANALYSIS.
```

```
ALTER TYPE pa_qtdapr(A10).
FREQUENCIES VARIABLES= pa_qtdapr
  /STATISTICS=STDDEV MEAN MEDIAN
   /ORDER=ANALYSIS.



ALTER TYPE  pa_idade (F2.0).
FREQUENCIES VARIABLES= pa_idade
  /STATISTICS=STDDEV MEAN MEDIAN
  /HISTOGRAM
  /ORDER=ANALYSIS.

ALTER TYPE  pa_idade (F2.0).

RECODE pa_idade (0=0) (1 thru 4=1) (5 thru 9=2) (10 thru 14=3) (15 thru 19=4) (20 thru 24=5)
    (25 thru 29=6) (30 thru 34=7) (35 thru 39=8) (40 thru 44=9) (45 thru 49=10) (50 thru 54=11) (55 thru
59=12)
    (60 thru 64=13) (65 thru 69=14) (70 thru 74=15) (75 thru 79=16) (80 thru HIGHEST =17) INTO FE.
VARIABLE LABELS  FE 'Faixa etaria'.
EXECUTE.


VALUE LABELS
    FE
    0 'Menor 1 ano'
    1 '1 a 4 anos'
    2 '5 a 9 anos'
    3 '10 a 14 anos'
    4 '15 a 19 anos'
    5 '20 a 24 anos'
    6 '25 a 29 anos'
    7 '30 a 34 anos'
    8 '35 a 39 anos'
    9 '40 a 44 anos'
    10 '45 a 49 anos'
    11 '50 a 54 anos'
    12 '55 a 59 anos'
    13 '60 a 64 anos'
    14 '65 a 69 anos'
    15 '70 a 74 anos'
    16 '75 a 79 anos'
    17 '80 anos e mais'.


FREQUENCIES VARIABLES=FE
  /STATISTICS=STDDEV MEAN MEDIAN
   /ORDER=ANALYSIS.


FREQUENCIES VARIABLES=ATC
  /ORDER=ANALYSIS.

FREQUENCIES VARIABLES=CATCID
  /ORDER=ANALYSIS.
```

```
FREQUENCIES VARIABLES= pa_proc_id
  /ORDER=ANALYSIS.

FREQUENCIES VARIABLES= Regiao
  /ORDER=ANALYSIS.


*AnÃ¡lise CID por Idade.


ALTER TYPE  pa_idade (F2.0).

RECODE pa_idade (0=0) (1 thru 4=1) (5 thru 9=2) (10 thru 14=3) (15 thru 19=4) (20 thru 24=5)
    (25 thru 29=6) (30 thru 34=7) (35 thru 39=8) (40 thru 44=9) (45 thru 49=10) (50 thru 54=11) (55 thru
59=12)
    (60 thru 64=13) (65 thru 69=14) (70 thru 74=15) (75 thru 79=16) (80 thru HIGHEST =17) INTO FE.
VARIABLE LABELS  FE 'Faixa etaria'.
EXECUTE.


VALUE LABELS
    FE
    0 'Menor 1 ano'
    1 '1 a 4 anos'
    2 '5 a 9 anos'
    3 '10 a 14 anos'
    4 '15 a 19 anos'
    5 '20 a 24 anos'
    6 '25 a 29 anos'
    7 '30 a 34 anos'
    8 '35 a 39 anos'
    9 '40 a 44 anos'
    10 '45 a 49 anos'
    11 '50 a 54 anos'
    12 '55 a 59 anos'
    13 '60 a 64 anos'
    14 '65 a 69 anos'
    15 '70 a 74 anos'
    16 '75 a 79 anos'
    17 '80 anos e mais'.


STRING CATCID (A3).
COMPUTE CATCID = CHAR.SUBSTR ( pa_cidpri, 1,3).
EXECUTE.

CTABLES
  /VLABELS VARIABLES=CATCID FE DISPLAY=LABEL
  /TABLE CATCID BY FE [COUNT F40.0]
  /CATEGORIES VARIABLES=CATCID ORDER=A KEY=COUNT EMPTY=EXCLUDE
  /CATEGORIES VARIABLES=FE ORDER=A KEY=VALUE EMPTY=INCLUDE
  /CRITERIA CILEVEL=95.

ALTER TYPE pa_qtdapr (F10.0).

USE ALL.
COMPUTE filter_$=(pa_qtdapr > 0).
VARIABLE LABELS filter_$ 'cmpdis > 0 (FILTER)'.
```

```
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_$ (f1.0).
FILTER BY filter_$.
EXECUTE.


FREQUENCIES VARIABLES=cmpdis
  /ORDER=ANALYSIS.


OUTPUT EXPORT
  /CONTENTS  EXPORT=ALL  LAYERS=ALL  MODELVIEWS=ALL
  /XLSX  DOCUMENTFILE='C:\Users\rober\OneDrive\Documentos\UFRGS-D\pa_desc_2013_mar2022.xlsx'
     OPERATION=CREATEFILE  SHEET='aaa'
     LOCATION=LASTCOLUMN  NOTESCAPTIONS=NO.


*Excluindo CID-10.

STRING CATCID (A3).
COMPUTE CATCID = CHAR.SUBSTR ( pa_cidpri, 1,3).
EXECUTE.


STRING CIDEX (A8).
COMPUTE CIDEX='0'.
DO IF  ((CATCID='G40')  OR (CATCID='E23') OR (CATCID='L70')  OR (CATCID='F84') OR
(CATCID='E22') OR (CATCID='B18') OR (CATCID='M05')).
RECODE CATCID (ELSE='1') INTO CIDEX.
END IF.
VARIABLE LABELS  CIDEX 'EXCLUIR CID'.
EXECUTE.
ALTER TYPE  CIDEX (F2.0).

FILTER OFF.
USE ALL.
SELECT IF (CIDEX  < 1).
EXECUTE.


ALTER TYPE  pa_idade (F2.0).
FREQUENCIES VARIABLES= pa_idade
  /STATISTICS=STDDEV MEAN MEDIAN
  /HISTOGRAM
  /ORDER=ANALYSIS.
```

APÊNDICE 2: Sintaxe no R para construção do Artigo 2