

**UNIVERSIDADE DE SOROCABA
PRÓ-REITORIA ACADÊMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

Miriam Sanches do Nascimento Silveira

**MONITORAMENTO DO USO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
FORNECIDOS POR DETERMINAÇÃO JUDICIAL A PACIENTES COM
PSORÍASE NO ESTADO DE SÃO PAULO**

**Sorocaba-SP
2013**

Miriam Sanches do Nascimento Silveira

**MONITORAMENTO DO USO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
FORNECIDOS POR DETERMINAÇÃO JUDICIAL A PACIENTES COM
PSORÍASE NO ESTADO DE SÃO PAULO**

Dissertação apresentada à Banca Examinadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba, como exigência parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas, desenvolvida com o apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Luciane Cruz Lopes

Sorocaba/SP

2013

Miriam Sanches do Nascimento Silveira

**MONITORAMENTO DO USO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
FORNECIDOS POR DETERMINAÇÃO JUDICIAL A PACIENTES COM
PSORÍASE NO ESTADO DE SÃO PAULO**

Dissertação aprovada como requisito parcial
para obtenção do grau de Mestre no
Programa de Pós-Graduação em Ciências
Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba.

Aprovado em: / / 2013

BANCA EXAMINADORA:

Ass.: _____
Pres.: Profª Drª Luciane Cruz Lopes
Universidade de Sorocaba

Ass.: _____
1º Exam.: Drª Sonia Lucena Cipriano
Secretaria do Estado de São Paulo

Ass.: _____
2º Exam.: Drª Fabíola Supino Vieira
Ministério da Saúde, Brasil

Aos meus pais

Ao meu marido

Aos meus filhos

Aos meus irmãos

À memória de minha querida Tia Maria “Cota”

Aos meus amigos, parceiros

Aos meus alunos

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela vida;

A Ana Luíza, minha princesa, e Júnior (Tetê), meu campeão; filhos, razão de tudo, por me esperarem sempre;

A Marcos, pela parceria, pelo cuidado, pelo amor;

Ao meu pai, Geraldo, pelo amor incondicional e pelo exemplo;

À minha mãe, Ana, pelo incentivo, por acreditar e orar;

À minha irmã, Lilian, pelo apoio, pela ajuda de sempre;

Ao meu irmão, Júnior pela ajuda inesperada;

Às minhas amigas:

Sheilla, pelas lágrimas e sorrisos,

Patrícia, pela amizade,

Déborah, pela admiração,

Iara, pela parceria, conhecimento e disponibilidade,

A Lívia, Bruna, Andressa, Larissa, pelo companheirismo;

Aos meus amigos, pela paciência, a Mayara pela parceria, horas de trabalho e dedicação; Marcelo pela admiração e apoio

Aos meus colegas de trabalho, amigos, parceiros;

Aos meus alunos, por simplesmente existirem;

Aos docentes do mestrado, que direta e indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho, em especial ao Prof. Dr. Silvio Barberato, pelo carinho, atenção e cuidado;

Ao Antonio Macho Quiros, pela ajuda parceira;

A Claudia Osorio-de-Castro pela parceria

À “Mestre” Prof^a Dr^a Luciane Cruz Lopes, pela direção, amizade, carinho, pelo conhecimento transmitido, pela sinceridade, pela companhia e apoio em horas de trabalho, por proporcionar meu crescimento e esta conquista.

*Quando o sonho se desfaz, Deus reconstrói;
Quando se acabam as forças, Deus renova;
Quando é inevitável conter as lágrimas, Deus dá alegria;
Quando alguém diz que não somos nada, Deus diz que
somos mais do que vencedores;
Quando se torna difícil caminhar, Deus nos carrega em
seus braços [...] (Autor desconhecido)*

RESUMO

O acesso a medicamentos pela via judicial tem sido o caminho trilhado por pacientes que requerem medicamentos, muitas vezes não disponibilizados no Sistema Único de Saúde (SUS) para tratar enfermidades crônicas. Não existem dados disponíveis sobre a efetividade, segurança, monitoramento clínico e uso racional do medicamento disponibilizado. O objetivo deste estudo foi analisar o monitoramento do uso de medicamentos biológicos fornecidos por via judicial para tratar psoríase (PSO) no estado de São Paulo. Para a efetivação deste estudo optou-se pelo método transversal descritivo. Foram entrevistados pacientes com PSO que demandaram medicamentos biológicos, por via judicial, ao estado de São Paulo entre os anos de 2004 e 2010. Informações sobre características sociodemográficas, médico-sanitárias e político-administrativas foram complementadas com dados obtidos das respectivas ordens de dispensação (OD) emitidas pela Secretaria de Saúde do estado de São Paulo (SES-SP), contendo medicamento biológico para tratamento de PSO, e autos correspondentes. Conforme recomendação das diretrizes, o uso de agentes biológicos se aplica a pacientes com psoríase moderada a grave, que não respondem ou têm uma contraindicação, ou, ainda, que são intolerantes a terapias tópicas, fototerapia e terapias sistêmicas. Além disso, monitoramento clínico anual por meio de exames laboratoriais e pelo menos uma consulta médica foram considerados critérios de aderência da prática clínica às recomendações de guias terapêuticos. Os dados das suspeitas de reações adversas (RAM) foram avaliados para compreender o padrão das RAM relacionado à natureza da reação (sistema ou órgão afetado), agente biológico envolvido, causalidade e gravidade. Foram entrevistados 203 proponentes e analisados 190 processos solicitando biológicos para psoríase (adalimumabe, efalizumabe, etanercepte e infliximabe). Os proponentes são, em maioria, do sexo masculino (63,6%), com idade entre 19 a 59 anos (73,4%), residentes em São Paulo (59,6%). Obtiveram o medicamento por mandado de segurança (59,5%), sem nunca (86,2%) ter solicitado o medicamento biológico para outra instituição, seja SUS ou privada, utilizando-se da prerrogativa de gratuidade de justiça (72,6%), embora fossem representados por advogado particular (91,1%) e atendidos em consultórios médicos privados (69,5%). Os pacientes utilizaram o medicamento biológico por $24,0 \pm 14,9$ meses (média \pm

dp) e, no momento da entrevista, 44,9% ainda faziam uso. Daqueles que deixaram de usar os medicamentos, 26,6% abandonaram o tratamento por motivos relacionados à piora do quadro, RAM ou à falta de eficácia, em 13,8% dos casos o médico suspendeu a medicação. Nenhuma das prescrições médicas analisadas atendeu aos preceitos legais. Resultados relativos ao monitoramento clínico revelaram que 25,2% não foram submetidos a exames laboratoriais para controle do tratamento, embora todos tenham passado por consulta médica pelo menos uma vez no ano. Apenas 14,5% seguem as recomendações de uso de guias terapêuticos. Quarenta por cento dos pacientes apresentaram um ou mais RAM relacionada com agentes biológicos (n= 84 pacientes; 3,5 eventos/pacientes) e desses 67,8% desenvolveram RAM grave (2,7 eventos/paciente). Os resultados evidenciam o perfil das demandas judiciais para psoríase em São Paulo e mostram que os pacientes chegaram ao recurso da via judicial por dificuldades de acesso pelas vias institucionais do SUS. O acesso facilitado pela via judicial favorece o uso do medicamento por tempo prolongado, por meio de prescrições não conformes, frequência elevada de RAM e monitoramento clínico inadequado. Diferenças importantes entre a prática clínica e as recomendações das diretrizes são evidentes no tratamento desses pacientes. Em geral, os agentes biológicos foram associados a taxas significativamente mais elevadas de RAM, levando à cessação do uso.

Palavras-chave: Psoríase. Biológicos. Anticorpos monoclonais. Decisões judiciais. Assistência farmacêutica.

ABSTRACT

Access to medications via public judicial branch has been the path taken by patients for required treatment, in most of cases not available from the Brazilian Public Health Care System (*Sistema Único de Saúde* - SUS) for chronic diseases. There is no data available on effectiveness, safety, clinical monitoring, and rational use for existing medications. The objective of this study was to analyze the monitoring usage of biological medications provided through Judicial System for psoriasis (PSO) treatments in the State of São Paulo, Brazil. This was a descriptive, cross-sectional study. PSO patients on biological medications demanded through the law suit against the State of São Paulo, between the years of 2004 and 2010, were included and interviewed. Sociodemographic, medical sanitary and political administrative characteristics were filed with data obtained from medication dispensing orders (MDO) issued by SES-SP, containing biological medications for PSO treatment and corresponding records. According to Guidelines for PSO treatment, biological drugs are recommended in cases of moderate to severe non responder psoriasis patients or in case of intolerance to topic therapy, phototherapy, and systemic therapy. Moreover, annual clinical monitoring through laboratorial exams and at least one medical examination were considered as clinical practice adherence to guidelines criteria. Suspected adverse event (AE) data were evaluated for better understanding of the AE pattern related to natural reaction (system or organ affected), biological agent involved, causality and severity. Two hundred and three applicants were interviewed, and 190 processes were analyzed for biological drugs psoriasis treatment requests (adalimumab, efalizumab, etanercept and infliximab). The applicants are, in general: male (63.6%), aged between 19 and 59 (73.4%), dwellers in the city of São Paulo (59.6%). Patients who obtained medication through writ of security (59.5%) without having ever solicited biological medication from any health institution (SUS or private) (86,2%), insuring their legal rights to gratuity (72.6%), even though they were represented by private lawyers (91.1%) and treated in private medical offices (69.5%). The patients used biological medication for about 24.0 ± 14.9 months (average \pm SD), and by the time of the interview, 44.9% were still using it. Among those who abandoned the regular use of biological medication, 26.6% did it due to increasing bad conditions related to the illness, AE or non-efficacy, and in 13.8% of the cases the physicians suspended the medication. None of analyzed

medical prescriptions matched the legal requirements. Results related to clinical monitoring show that 25.2% were not submitted to laboratorial exams for treatment control, even though all patients were attended by physicians at least once a year. Only 14.5% follow the medical guidelines recommendations. Forty per cent of patients show one or more AE related to biological agents (N=84 patients; 3.5 events/patient) from this, 67.8% have developed serious AE (2.7 events/patient). The results show the profile of judicial demands for psoriasis treatment in the city of São Paulo and show that patients appealed to judiciary because of the difficulties faced to access the required medication through SUS institutional ways. Facilitated access through judiciary favors the use of long term medications, made by non-regular prescriptions, high AE frequency, and inappropriate clinical monitoring. Important differences between clinical practice and guidelines recommendations are evident in the treatment of those patients. In general, biological agents were associated with significant high rates of AE, and severe AE, leading to interruption in the use of the medication.

Key-words: Psoriasis. Biological. Monoclonal antibody. Court decision. Pharmaceutical assistance.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADR	Adverse Events
AF	Assistência Farmacêutica
AJ	Ação Judicial
AIDS	Síndrome de Imunodeficiência Adquirida
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APVPESP	Associação dos Portadores de Vitiligo e Psoríase do Estado de São Paulo
AR	Artrite Reumatoide
BSA	Body Surface Area
CEAF	Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
CEALAG	Centro de Estudos Dr. Augusto Leopoldo Ayrosa Galvão
CEP	Comitê de Ética e Pesquisa
CID	Código Internacional de Doenças
CODES	Coordenadoria de Demandas Estratégicas da Secretaria de Estado da Saúde - SP
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
CRM	Conselho Regional de Medicina
DLQI	Índice de Qualidade de Vida Dermatológica
DMARD-NBIO	Disease-modifying antirheumatic drugs non biologic
EMA	Agência Europeia de Medicamentos
ETAC	Entrevistas Telefônicas Assistidas por Computador
EUA	Estados Unidos da América
FAJ	Farmácia de Ações Judiciais
FAPESP	Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo
FDA	Food and Drug Administration
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
MBE	Medicina Baseada em Evidência
OAB	Ordem dos Advogados do Brasil
OD	Ordem de Dispensação
OMS	Organização Mundial de Saúde
ONG	Organização Não Governamental
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PCDT	Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
PIB	Produto Interno Bruto
PGA	Psoriasis Global Assessment
PSO	Psoríase
QV	Qualidade de Vida
RAM	Reação Adversa a Medicamentos
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RTC	Randomized control trial
SAE	Serious Adverse Reactions
SCJ	Sistema de Controle Jurídico
SCTIE	Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos
SES	Secretaria de Estado da Saúde
SES/SP	Secretaria do Estado de Saúde/São Paulo
SES-SP/SCJ	Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo – Sistema de Controle Jurídico

SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre Esclarecido
TNF	Fator de Necrose Tumoral
TNF α	Fator-alfa de Necrose Tumoral
UNISO	Universidade de Sorocaba
UV	Luz Ultravioleta
UVA	Luz Ultravioleta A
UVB	Luz Ultravioleta B

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Tratamento primário e secundário de psoríase	22
Figura 2	Algoritmo de tratamento da psoríase	24
Tabela 1	Ano de registro do medicamento biológico em agências sanitárias	29
Quadro 1	Ações judiciais (AJ) 2005-2012/Brasil	32
Artigo 1/Figura 1	Fluxograma das etapas de composição da amostra	51
Artigo 1/Tabela 1	Características sociodemográficas e caminhos percorridos para acesso ao medicamento biológico para tratar psoríase, pelos autores da ação judicial impetradas contra o Estado de São Paulo, 2004-2010	52
Artigo 1/Tabela 2	Características do seguimento farmacoterapêutico prestado ao impetrante	53
Artigo 1/Tabela 3	Características processuais das ações judiciais impetradas contra o Estado de São Paulo, 2004-2010	55
Artigo 1/Tabela 4	Análise das prescrições médicas apensadas aos processos judiciais conforme preceitos legais (Lei 5991/1973 e RDC 10/2001)	56
Article 2/Figure 1	Flow diagram of the steps of the sample composition of plaintiff included in the study	73
Article 2/Table 1	Baseline characteristics of plaintiffs with PSO	74
Article 2/Table 2	Characteristics of the treatment of PSO and use of biologics in accordance with guidelines	74
Article 2/Table 3	Clinical follow up and outcome judgment in patient with PSO still taking biologic agent	75
Article 3/Figure 1	Flow diagram of the steps of the sample composition of plaintiff included in the study	92
Article 1/Table 1	Characteristics of population of study and predisposing factor of ADR	93
Article 3/Table 2	Primary and secondary outcomes	94

SUMÁRIO

1	APRESENTAÇÃO	15
2	INTRODUÇÃO	17
3	REFERENCIAL TEÓRICO	20
3.1	Psoríase	20
3.1.1	Aspectos biológicos	20
3.1.2	Tratamento	21
3.2	Acesso ao medicamento por meio de ações judiciais no SUS	29
4	OBJETIVOS	34
4.1	Geral	34
4.2	Específicos	34
5	MÉTODOS	35
5.1	Desenho do Estudo	35
5.2	Medicamentos biológicos demandados por via judicial para o tratamento de Psoríase	35
5.3	Universo da pesquisa, amostragem e período de estudo	35
5.4	Pesquisa nos registros eletrônicos envolvendo os processos judiciais ..	36
5.5	Pesquisa nos processos judiciais	36
5.6	As entrevistas	37
5.6.1	Descrição da Equipe.....	37
5.6.2	Cealag	37
5.6.3	Treinamento da equipe	38
5.6.4	O instrumento	38
5.7	Análise dos dados	40
5.7.1	Análise da adequação das prescrições de medicamentos quantos aos preceitos obrigatórios definidos por lei.....	40
5.7.2	Classificação de Reação Adversa aos Medicamentos (RAM) e fatores de risco	41
5.7.3	Avaliação da adequação de uso do medicamento biológico	41
5.7.4	Avaliação do monitoramento clínico	41
5.8	Aspectos éticos e apoio da SES-SP	42
6	RESULTADOS	43
6.1	Acesso a medicamentos biológicos para tratamento de psoríase no sistema público de saúde do estado de São Paulo, Brasil	44
6.2	Clinical practice and guidelines recommendations to treat psoriasis	65
6.3	Adverse reactions associated to biologics for psoriasis in São Paulo, Brazil	82
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	101

REFERÊNCIAS.....	106
APÊNDICE A – FICHA PARA VERIFICAÇÃO DE DOCUMENTOS DOS PROCESSOS JUDICIAIS.....	107
APÊNDICE B – INSTRUÇÕES PARA PREENCHIMENTO DO FORMULÁRIO DE ENTREVISTAS TIPO A.....	107
APÊNDICE C – FORMULÁRIO A.....	107
APÊNDICE D – FORMULÁRIO B.....	107
APÊNDICE E – TELAS INICIAIS DO APLICATIVO PARA REGISTRO DOS DADOS DAS ENTREVISTAS.....	107
ANEXO A – ORDEM DE DISPENSAÇÃO.....	107
ANEXO B – ALGORITMO DE NARANJO.....	107
ANEXO C – EDITAL PPSUS-SP-2009.....	107
ANEXO D – PROTOCOLO CEP N. 011/09.....	107
ANEXO E - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (1).....	107
ANEXO F - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (2).....	107

1 APRESENTAÇÃO

A psoríase é uma doença crônica recorrente, caracterizada por proliferação e inflamação epidérmica, com lesões escamativas e eritematosas; apresenta evolução benigna, porém, esse agravo gera significativa morbidade física e psicológica, além de causar importante impacto na qualidade de vida dos pacientes.

O paciente deve iniciar o tratamento da psoríase moderada a grave pela fototerapia e, em caso de falha, passar para medicamentos sistêmicos não biológicos (acitretina, ciclosporina e metotrexato) antes de iniciar a terapia com medicamentos biológicos (etanercepte; infliximabe; adalimumabe). O monitoramento de pacientes usando medicamentos biológicos é essencial para obtenção de resultados ótimos e diminuição dos riscos de efeitos adversos.

No Brasil, pacientes podem ir aos tribunais para ter acesso a medicamentos, principalmente àqueles de custos elevados, bastando portar a prescrição contendo o medicamento. As decisões judiciais não necessariamente seguem padrões adequados ou guias terapêuticos para o uso indicado de medicamento a seus usuários. Além disso, o subsequente manejo e seguimento clínico dos pacientes que recebem medicamentos, principalmente os biológicos, por meio de decisões judiciais pode não ser o ideal.

Este estudo pretendeu abordar essas questões, considerando:

- a. Caminhos trilhados pelos pacientes com psoríase para obtenção do medicamento biológico por via judicial;
- b. Monitoramento clínico prestado aos usuários do medicamento biológico adquirido por via judicial e a relação com as recomendações baseadas em evidências;
- c. Identificação de suspeitas de reações adversas naqueles usuários.

Estruturou-se este trabalho, além desta apresentação, em: Introdução; Referencial Teórico; Objetivos; Casuística e Método; Resultados, apresentados em formato de artigos; Considerações Finais; Referências; Apêndice; Anexos.

O referencial teórico aborda aspectos biológicos da psoríase, tratamento baseado em guias terapêuticos nacionais e internacionais, e levanta os principais estudos sobre ações judiciais envolvendo medicamentos, particularmente os biológicos.

Os resultados foram divididos em três artigos. O capítulo Método contempla a metodologia empregada em cada um dos três artigos gerados. No entanto, cada um dos

artigos contém o item método específico para a análise descrita no mesmo, além da apresentação dos resultados e sua discussão.

O primeiro artigo, ***Acesso a medicamentos biológicos para o tratamento de psoríase no sistema público de saúde do estado de São Paulo, Brasil***, aborda o percurso trilhado pelos demandantes com psoríase para acesso a medicamentos biológicos, bem como relaciona dados sociodemográficos, características processuais e médico- sanitárias do seguimento farmacoterapêutico prestado a esse paciente.

O segundo artigo, ***Clinical practice and guidelines recommendations to treat psoriasis (Prática Clínica e Recomendações de Guias Terapêuticos para o Tratamento de psoríase)*** verifica se a tradução das recomendações de guias terapêuticos baseados em evidência está sendo feita pela prática clínica do cuidado prestado ao paciente com psoríase tratado com medicamento biológico adquirido por via judicial.

O terceiro e último artigo, ***Adverse reactions associated to biologics for psoriasis in São Paulo, Brazil (Reações Adversas Associadas ao Uso de Biológicos para Psoríase em São Paulo, Brasil)***, identifica os riscos de RAM nos pacientes com psoríase tratados com medicamentos biológicos adquiridos por via judicial.

O capítulo Considerações Gerais, estabelece a conexão entre os resultados obtidos nos três artigos permitindo a visualização do todo.

2 INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença crônica, inflamatória, de origem imunológica e de predisposição genética, que afeta a pele, mucosas e, em alguns casos, as articulações. Pode ser influenciada por múltiplos fatores ambientais que melhoram ou pioram seu quadro (SIGN, 2010). Apesar de apresentar evolução benigna, tem características incapacitantes, o que resulta em significativa morbidade física e psicológica, além de causar importante impacto na qualidade de vida dos pacientes (NICE, 2012).

Devido ao componente inflamatório crônico, pacientes com psoríase podem apresentar doenças concomitantes mais frequentes que a população em geral, incluindo doenças cardiovasculares, dislipidemias, diabetes, obesidade, doenças inflamatórias e depressão (RAPP et al., 1999).

Trata-se de uma das doenças de pele mais frequentes, cujas taxas de prevalência no mundo variam entre 0,6% a 4,8%, afetando igualmente homens e mulheres de todas as raças (SMITH et al., 2009a). Na Escócia, mais de 100.000 pessoas têm psoríase (SIGN, 2010); no Canadá aproximadamente 1,7% da população (PAPP et al., 2011) e nos Estados Unidos as cifras mostravam 10 casos por 1.000 pessoas/ano (RAYCHAUDHURI; FARBER, 2001). No Brasil, sua prevalência foi estimada em 1,3% da população, não sendo disponíveis dados atuais. Embora a psoríase possa começar em qualquer idade, parece haver dois picos de início: uma entre as idades 20 e 30 e outra entre 50 e 60 (SBD, 2012).

A gravidade e a evolução da psoríase podem ser determinadas utilizando-se instrumentos de medidas: PASI (*Psoriasis Area and Severe Index*), BSA (*Body Surface Area*) e PGA (*Psoriasis Global Assessment*) (ASHCROFT et al., 1999). Para avaliar a Qualidade de vida (QV) são utilizados principalmente o DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) e o EQ-5D (GELFAND et al., 2004; PAPOUTSAKI et al., 2010). Segundo esses instrumentos, a psoríase grave é aquela que apresenta: PASI>10 ou BSA>10 ou DLQI>10 (SIGN, 2010). O tratamento também é baseado na avaliação dos critérios de gravidade (PASI), e o impacto na QV, e tem como objetivo a remissão da doença ou o aumento do período livre de lesões cutâneas (NAST et al., 2012).

Segundo guias terapêuticos internacionais (*Therapeutic Goods Administration-Australian Government's Department of Health and Ageing. Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis* [online], 2010) (*British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis,*

2009; *Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults*, 2010; *Guideline Summary: Psoriasis: the assessment and management of psoriasis*. [National Clinical Guideline Centre], 2012; *Psoriasis: the assessment and management of psoriasis*, 2012), o paciente deve iniciar o tratamento da psoríase moderada a grave pela fototerapia e, em caso de falha, passar para medicamentos sistêmicos (metotrexato, acitretina, ciclosporina) antes de iniciar a terapia com medicamentos biológicos (etanercepte, infliximabe, adalimumabe).

O primeiro Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) do Sistema Único de Saúde (SUS) do Brasil para o tratamento sistêmico da psoríase moderada a grave esteve em consulta pública em 2004 (BRASIL, 2004), porém, não foi publicado. Atualmente encontra-se em revisão (BRASIL, 2012).

A incorporação de um medicamento em PCDT favorece o acesso ao medicamento (BRASIL, 2011). O seguimento inclui além do monitoramento clínico da evolução da doença a verificação de efeitos adversos. Uma vez que não existe um PCDT para psoríase aprovado no SUS, o acesso aos medicamentos biológicos tem se dado pela via judicial ou administrativa (esta última adotada por algumas secretarias de saúde para a solicitação de medicamentos não disponíveis no SUS).

A via judicial provoca distorções à política de medicamentos no Brasil (VIEIRA; ZUCCHI, 2007), impactando o planejamento, os gastos (CHIEFFI; BARATA, 2010; LOPES et al., 2010) e o princípio da integralidade proposto pelo SUS. No entanto, o fenômeno da judicialização ocorre em todo o Brasil, como forma de acesso a medicamentos, outros produtos e serviços de saúde (BIEHL et al., 2012; CHIEFFI; BARATA, 2009; MACHAD. et al., 2011; PEPE et al., 2010b; PEREIRA et al., 2010).

Particularmente os medicamentos biológicos, por serem consideradas inovações tecnológicas e de elevado custo, são um dos que mais impactam os gastos com medicamentos obtidos por demandas judiciais (LOPES et al., 2010; VIEIRA; MENDES, 2007). Embora os gastos na aquisição desses medicamentos venham aumentando, isso não se traduz em aumento de resolutividade em saúde, ou elevações de taxas de sobrevivência ou cura na população brasileira nas doenças tratadas por esses. Especificamente no caso do tratamento do câncer, os custos aumentaram 450% desde 1995 e não se reverteram integralmente em melhoria na sobrevivência dos pacientes ou em aumento nos índices de cura da doença (CASTILHOS, 2007).

São Paulo é o estado mais populoso da América latina, só a cidade de São Paulo apresenta 19 milhões de habitantes, com o PIB maior do país e o maior número de

pacientes atendidos tanto pelo sistema público de saúde quanto pela saúde suplementar. Estudos anteriores mostraram que o sistema público de São Paulo tem arcado com enorme despesa, financiando medicamentos biológicos. Dados fornecidos pela própria Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo (SES-SP) mostram que, no período de 2004 a 2006, os fármacos adalimumabe e etanercepte, somaram o valor aproximado de 111,2 milhões de reais para atendimento exclusivo de ações judiciais, o que mostra a importância relativa dessas substâncias medicamentosas para as despesas estaduais do estado (informação passada via e_mail) ¹ .

Além disso, existe um aumento do risco de malignidade associado ao tratamento com biológicos (SINGH et al., 2011). Estudos recentes sobre a combinação de etanercepte e fototerapia recomendam a combinação como eficaz para curtos períodos de tempo, mas, em longo prazo, os riscos superam os benefícios (DI LERNIA; ALBERTINI, 2010; GAMBICHLER; TIGGES; SCOLA, 2011).

O conhecimento do percurso dos demandantes para acesso a medicamentos biológicos para tratar psoríase, bem como dados de utilização, verificação da tradução de recomendações de guias terapêuticos na prática clínica (prescrição, indicação e monitoramento clínico), além de suspeitas de reações adversas são informações pouco disponíveis e raramente veiculadas em trabalhos que abordam a judicialização do acesso a medicamentos. Esta pesquisa pretendeu estudar esses aspectos.

¹ Secretaria Estadual de Saúde. Núcleo de Assistência Farmacêutica.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Psoríase

3.1.1 Aspectos biológicos

Psoríase é uma das doenças da pele mais frequentes do mundo. De caráter inflamatório crônico, caracteriza-se por proliferação epidérmica e inflamação dérmica podendo acometer a pele, unhas e articulações das mãos e pés, e mais raramente joelhos e tornozelos. Apresenta origem imunológica e predisposição genética, porém a influência de fatores externos podem levar ao desenvolvimento ou à piora da doença (NICE, 2012).

A lesão clássica é caracterizada por placas recobertas por escamas branco-prateadas e eritematosas, de número e tamanho variável, bem delimitadas, em áreas de traumas constantes da pele, como cotovelos e joelhos, região sacra, couro cabeludo e regiões palmo plantares, e apresentam prurido, irritação, ardência, espessamento e sangramento da pele, decorrente do processo inflamatório crônico que ocorre devido ao crescimento acelerado de queratinócitos, leucócitos, macrófagos e células T que, por meio da ativação de citocinas e moléculas de adesão, aparecem precocemente em infiltrados na derme e epiderme (GRIFFITHS, 2007).

A forma mais frequente de psoríase é a psoríase vulgar ou psoríase em placas (90% dos casos). Outros tipos, como psoríase gutata, eritrodérmica e pustulosa são menos frequentes. O componente inflamatório crônico natural da psoríase predispõe uma série de comorbidades como alcoolismo, depressão, obesidade, diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, síndrome plurimetabólica, colite e artrite reumatoide (NALDI, 2010; SCHMID-OTT et al., 2005).

Aproximadamente 20% dos pacientes psoriáticos desenvolvem artrite psoriática (Psa), evoluindo com o comprometimento articular periférico assimétrico das extremidades inferiores e/ou da coluna vertebral. Essa manifestação está associada ao quadro de psoríase cutânea que, na maioria das vezes (70% a 85%), precede a manifestação articular (CANADIAN DERMATOLOGY ASSOCIATION, 2009).

Apesar de apresentar evolução benigna, a psoríase causa significativa morbidade física e psicológica e determina um importante impacto na QV dos pacientes. Estudos têm demonstrado a angústia, o estresse e a grande interferência da vida diária, nos

relacionamentos e na autoimagem, bem como o desconforto físico agravado pelo prurido, ardência e sangramento nas lesões. O impacto negativo da doença, relacionado à QV, é comparável a doenças cardiovasculares, diabetes mellitus, depressão e câncer (SIGN, 2010). Um estudo realizado no Reino Unido comparou pacientes com e sem psoríase e concluiu que em ambos os sexos, os pacientes com psoríase morrem quatro anos mais jovens (GELFAND et al., 2006). Psoríase moderada e grave está diretamente relacionada à baixa QV (EKELUND et al., 2013).

A psoríase pode ser graduada de acordo com sua manifestação clínica e gravidade das placas psoriáticas, sendo classificada como leve, moderada e grave. Essa classificação é baseada em diversos instrumentos utilizados para monitorar e avaliar a resposta ao tratamento da doença, como PASI, DLQI e BSA (JACOBSON; KIMBALL, 2004; SIGN, 2010). A psoríase leve é definida quando menos de 10% de BSA, PASI e DLQI são atingidos; quando os valores são maiores que 10, a psoríase é classificada moderada e grave (caracterizadas pelo acometimento de áreas como mão, face, genitália e unhas) (MENTER et al., 2011). Esse tipo de psoríase foi o objeto de estudo deste trabalho.

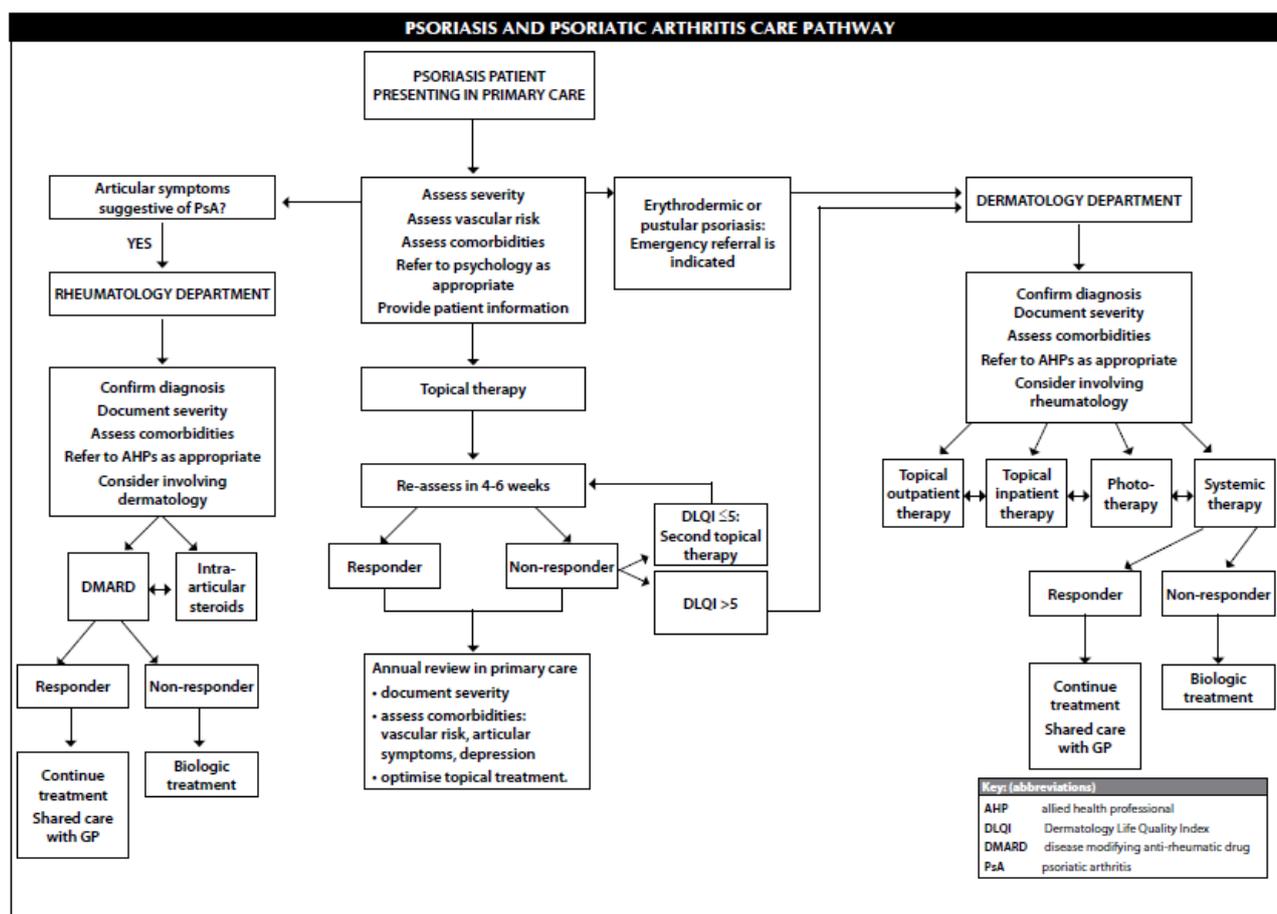
3.1.2 Tratamento

Existe consenso quanto às recomendações e fluxograma de tratamento na maioria de guias terapêuticos internacionais de sociedades de classe (NAST et al., 2012; SMITH et al., 2009a) ou de órgãos governamentais (CANADIAN DERMATOLOGY ASSOCIATION, 2009; NICE, 2012; SIGN, 2010).

Alguns destaques contidos nesses guias terapêuticos são recomendações clínicas chave que deveriam ser implementadas no tratamento de pacientes com psoríase.

O tratamento da psoríase depende da forma clínica da doença. O acompanhamento e monitoramento clínico têm como objetivo a reabilitação social do paciente, melhorando a capacidade de trabalho, com provável, diminuição do risco de comorbidades (NAST et al., 2012; NICE, 2012; SBD, 2012; SIGN, 2010). (Fig. 1)

Figura 1 - Tratamento primário e secundário de psoríase



Fonte: SIGN. Scottish Intercollegiate Guidelines Network . Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults. A national clinical guideline. Edinburgh (Scotland): Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), v. 121, p. 6, 2010

A terapia não farmacológica para tratamento de psoríase pode incluir acupuntura, balneoterapia, psicoterapia e terapia por luz ultravioleta (UV). Os tratamentos alternativos, que incluem acupuntura, balneoterapia e psicoterapia não se mostram efetivos para qualquer tipo de psoríase (NICE, 2012; SIGN, 2010; SMITH et al., 2009a) de tal forma que submeter o paciente a esse tipo de intervenção seria perda de tempo e de dinheiro, além da expectativa frustrante dos mesmos.

As terapias tópicas são a base do tratamento da psoríase leve (sendo seu tratamento efetuado na atenção básica - primária). Os principais grupos de terapias tópicas são Vitamina D e seus análogos, indicada para tratamento em longo prazo, retinóide (tazaroteno) e ácido salicílico. Os corticosteroides e preparações combinadas não são recomendados para uso regular durante períodos prolongados, devido aos efeitos adversos (SIGN, 2010).

Existe consenso que emolientes tópicos e ácido salicílico são efetivos como tratamento inicial ou como adjuvante de tratamento, mas o uso de tazaroteno ainda não tem evidência suficiente para que seja recomendado como tratamento efetivo (NALDI; RZANY, 2009).

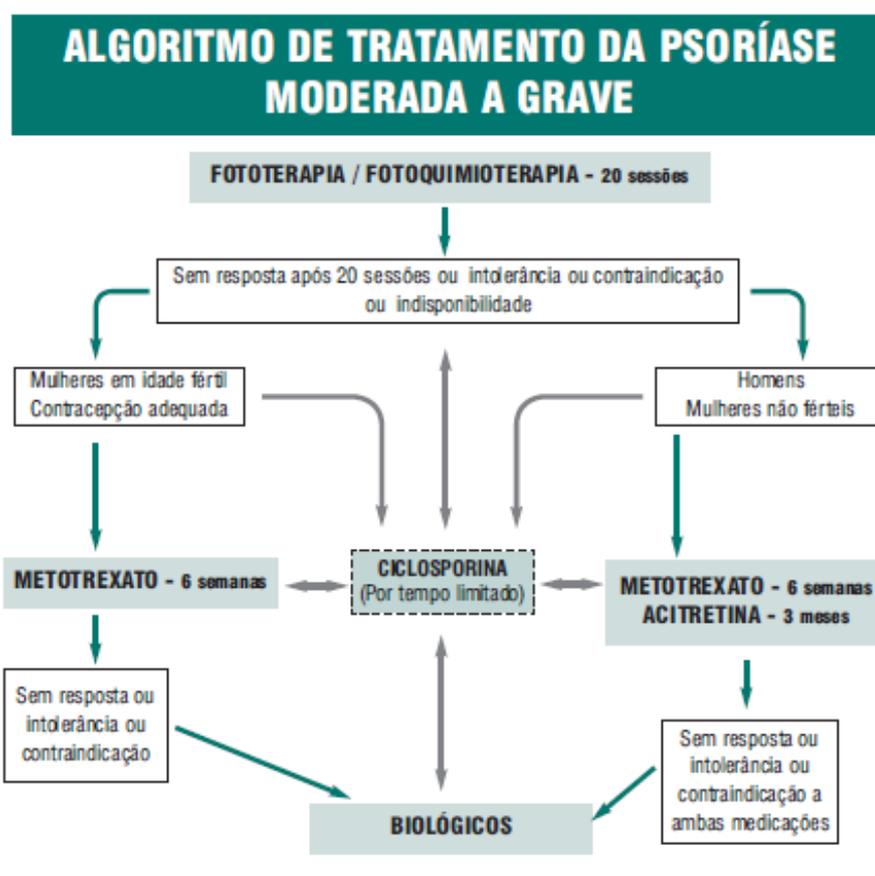
Quando existe falha na terapia tópica, o paciente é encaminhado para a fototerapia. Na psoríase moderada a grave, a fototerapia deve ser a primeira opção terapêutica (MENTER et al., 2011; NAST et al., 2012; NICE, 2012; PAPP et al., 2011).

A fototerapia é recomendada por alguns guias terapêuticos (CANADIAN DERMATOLOGY ASSOCIATION, 2009; MENTER et al., 2011; NICE, 2012; PATHIRANA et al., 2009). A UV utilizada na fototerapia tem propriedades anti-inflamatórias, antiproliferativas e imunossupressoras; divide-se em luz UVA (400-320nm), que atinge camadas mais profundas da pele (derme profunda), e luz UVB (320-290nm), que atinge somente a epiderme. Atualmente, a luz UVA vem associada ao uso de psoralênico sistêmico, substância capaz de aumentar a capacidade da pele em absorver tais raios e assim aumentar sua eficiência em atingir camadas mais profundas. Essa combinação é denominada PUVA. A indicação do PUVA se faz para pacientes apresentando formas moderada e grave da doença (NAST et al., 2012; NICE, 2012). Essa classe terapêutica exige um rastreamento para lesões de pele, pois pode provocar câncer de pele (NALDI; RAZNY, 2009; SIGN, 2010).

Helioterapia, PUVA e UVB podem melhorar as lesões e reduzir as recidivas, mas aumentam os riscos de foto envelhecimento e câncer de pele (NALDI; RZANY, 2009).

Pacientes com psoríase severa ou refratária devem ser encaminhados para atendimento por equipe especializada em nível secundário, ou seja, deixam de ser tratados na atenção primária e passam a ser cuidados e acompanhados por especialista e equipe multiprofissional (dermatologista, enfermeiro, psicólogo, farmacêutico) além da introdução de terapia sistêmica com imunossupressores (DMARD – não biológico) e terapia com medicamento biológico quando necessária (NAST et al., 2012; SMITH et al., 2009 a) (Figura 2).

Figura 2 - Algoritmo de Tratamento da psoríase moderada a grave



Fonte: SBD. Consenso Brasileiro de Psoríase 2012. Sociedade Brasileira de Dermatologia, p. 29 2012.

A terapia sistêmica com imunossupressores, também denominados fármacos não biológicos, modificadores da doença reumática (DMARD-NBIO) tais como, ciclosporina, metotrexato ou acitretina, após discussão sobre os benefícios e riscos, deve ser usada no paciente com psoríase severa ou refratária. O uso da terapia sistêmica com medicamentos DMARD-NBIO está indicado quando a terapia tópica não se mostra efetiva ou quando a doença representa impacto físico, psicológico ou social ao paciente ou em um ou mais dos quadros a seguir: psoríase extensiva (por exemplo, mais de 10% de superfície corporal afetada ou PASI superior a 10); psoríase localizada e associada ao comprometimento funcional significativo e / ou altos níveis de estresse (por exemplo, doença grave ou envolvimento da unha em locais de alto impacto); quando a fototerapia foi ineficaz, não pode ser utilizada ou resultou em rápida recidiva (recaída rápida é definida como sendo superior a 50% da linha de base da doença e gravidade dentro de 3 meses) (NICE, 2012).

A monoterapia com o medicamento DMARD-NBIO é preferida para início do tratamento ao invés do uso de múltiplos fármacos do mesmo grupo (SIGN, 2010). Apesar de existir um grande número de ensaios clínicos randomizados utilizando terapia sistêmica para a psoríase, a maior parte é de fraca qualidade metodológica e de curta duração (até três meses) (LUCKA et al., 2012). Existem poucos estudos que comparam diferentes intervenções, terapia de manutenção, segurança em longo prazo e relativa segurança e eficácia (BIOLOGIC AND NONBIOLOGIC ..., 2012).

Revisão sistemática (GRIFFITHS et al., 2000) sobre tratamento para psoríase grave identificou 18 ensaios clínicos randomizados (RCT), usando em um braço ciclosporina e 33 RCT envolvendo tratamento com acitretina. Acitretina foi menos efetiva que ciclosporina. No entanto, acitretina mostrou-se eficaz na fase de indução da remissão. Retinoides orais, no caso a acitretina, podem melhorar as lesões, quando administrados sozinhos ou em combinação com UV, mas são menos efetivos que ciclosporina (NALDI; RZANY, 2009). Ciclosporina é recomendada para uso intermitente de curto prazo. No entanto, é potencialmente nefrotóxica e provoca hipertensão (SCHMITT et al., 2008).

Metotrexato é um fármaco muito útil, quer em monoterapia ou em combinação com outras terapias, no entanto, suplementação com ácido fólico deve ser usada para aumentar adesão e diminuir efeitos adversos (NAST et al., 2012; NICE, 2012).

A escolha da terapia sistêmica com DMARD-NBIO vai depender de fatores individuais, comorbidade incluindo ou não a presença de artrite psoriática, os fatores geográficos que afetam o acesso à fototerapia e considerações sobre os efeitos adversos (SIGN, 2010). Em termos de eficácia, os preferidos seriam metotrexato e ciclosporina. Metotrexato and ciclosporina parecem ter efetividade similar no clareamento e limpeza das lesões e manutenção da remissão, mas ambos geram importantes efeitos adversos (NALDI; RZANY, 2009). Metotrexato pode causar hepatotoxicidade, mas é preferido para uso em longo prazo e em casos onde existe artrite psoriática.

Pacientes com psoríase grave que não respondem ou têm uma contraindicação ou, ainda, são intolerantes à fototerapia e terapias sistêmicas com DMARD NBIO podem ser elegíveis para terapia com medicamentos biológicos (etanercept, infliximabe e adalimumabe), a menos que apresentem contraindicações ou seu uso represente para eles maior risco (NAST et al., 2012).

Nos últimos 20 anos, têm-se observado grandes avanços no conhecimento da patogênese da psoríase. A ideia de uma doença dos queratinócitos foi abandonada e é

atualmente aceito tratar-se de uma doença mediada por linfócitos T. Esse conhecimento sobre a imunopatogenia da doença permitiu o aparecimento de novas terapêuticas que atuam seletivamente em células ou moléculas importantes em sua indução e manutenção. Esses tratamentos, chamados de agentes biológicos, são produzidos por biologia molecular e podem ser citocinas, anticorpos ou proteínas de fusão. Podem atuar em células que produzem antígenos, inibindo sua migração para os gânglios linfáticos, dos linfócitos T, inibindo a sua ativação, migração e diferenciação e, ainda, o bloqueio de citocinas pró-inflamatórias como o TNF- α (BAUGH; BUCALA, 2001).

Esse referencial teórico focará os principais biológicos utilizados no tratamento da psoríase crônica em placas, especialmente os inibidores do TNF- α (adalimumabe, infliximabe, etanercepte), os únicos biológicos atualmente disponíveis na Europa, discutindo-se os seus mecanismos de ação, uso, eficácia e segurança. Contudo, também o efalizumabe será igualmente abordado, ainda que sucintamente, uma vez que esteve disponível de 2003 a fevereiro de 2009, tendo sido retirado por ser considerado menos eficaz e menos seguro que os inibidores do TNF α .

O etanercepte é uma proteína recombinante de receptor de TNF- α , ligada à imunoglobulina humana G1, recebeu a aprovação da FDA em 1998 para adultos com artrite reumatóide e desde então foi aprovado para a artrite reumatóide juvenil, artrite psoriática, espondilite anquilosante e, mais recentemente, para a psoríase em placas, em abril de 2004. Infliximabe é um anticorpo monoclonal quimérico anti-TNF- α humanizado, circulante, ligado ao anticorpo, não se liga a seu receptor nem o ativa. Foi aprovado em primeiro lugar para a doença de Crohn ativa e fistulizante, em agosto de 1998, com indicações subsequentes, aprovado para a artrite reumatóide, espondilite anquilosante, artrite psoriática, colite ulcerativa, doença de Crohn pediátrica e, mais recentemente, em 2006 por psoríase grave (MURDACA et al, 2012).

Nos últimos dez anos, mais de 1,5 milhões de pacientes foram tratados com inibidores do TNF- α para doença de Crohn, colite ulcerosa, espondilite anquilosante ou artrite reumatoide. Contudo, a experiência com esses agentes no tratamento de psoríase e artrite psoriática é ainda limitada (EFFICACY OF BIOLOGICS..., 2012).

Neste momento, estão disponíveis dados de múltiplos estudos para adalimumabe, etanercepte e infliximabe, embora, na maioria dos casos, esses dados tenham sido obtidos a partir de relatos ou estudos de registros da Europa e países não europeus. Deve-se ressaltar que tais registros incluem, principalmente, pacientes com artrite reumatoide e, portanto, muita cautela deve ser adotada quando se estender tais achados

para paciente com psoríase. Na verdade, os pacientes com psoríase mostram um padrão diferente de comorbidades que aqueles afetados por artrite reumatoide (GIROLOMONI et al., 2012). A maioria dos pacientes com psoríase é tratada com monoterapia, enquanto os pacientes com artrite reumatoide utilizam combinação de medicamentos convencionais e biológicos. Além disso, a fototerapia é vulgarmente usada para o tratamento de psoríase, a utilização dessa estratégia de tratamento pode representar um fator adicional de confusão na caracterização de segurança para os agentes anti-TNF- α em pacientes dermatológicos.

O efalizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado que se liga à porção CD11a do LFA-1, uma molécula de superfície dos linfócitos T, essencial na sua ativação, migração para a pele e função citotóxica, bloqueando, dessa forma, a cascata inflamatória da psoríase em três pontos críticos. Aprovado para o tratamento de psoríase em placas moderada a grave em 2003, tanto nos Estados Unidos da América, como na Europa, foi suspensa a sua comercialização em fevereiro de 2009, por parte da Agência Europeia de Medicamentos (EMA), por questões de segurança. A sua eficácia era inferior à observada com os inibidores de TNF- α para o tratamento da psoríase. O seu uso estava particularmente recomendado em doentes com contraindicação para agentes anti-TNF- α com tuberculose latente ou doenças desmielinizantes (SINGH et al., 2011). No entanto, a notificação de três casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva, ocorridos em doentes em tratamento com efalizumabe durante mais de três anos, levou a EMA a concluir que os riscos do efalizumabe não superavam os seus benefícios suspendendo a sua utilização (DI LERNIA; ALBERTINI, 2010).

A maioria das diretrizes e guias terapêuticos (BIOLOGIC AND NONBIOLOGIC..., 2012; NAST ET AL., 2012; PAPP et al., 2011; SIGN, 2010; SMITH et al., 2009a) recomendam que um paciente, para ser considerado elegível para tratamento com agentes biológicos, deve apresentar doença moderada a grave, definida pela pontuação superior a dez em qualquer um dos três índices de avaliação de gravidade da doença, PASI, BSA ou DLQI, durante seis meses e pelo menos uma das seguintes situações clínicas: risco elevado de toxicidade, intolerância e/ou contraindicação ou ausência de resposta a tratamento sistêmico convencional ou doença grave só controlável em regime de internamento. Em circunstâncias excepcionais (por exemplo, psoríase palmo-plantar incapacitante), os doentes sem doença grave, definida pelos índices de gravidade, poderão ser considerados para tratamento com agente biológico (NAST, 2012; BIOLOGIC AND NONBIOLOGIC..., 2012).

O principal efeito adverso observado nos injetáveis subcutâneos (etanercepte e adalimumabe) é a reação no local da injeção, geralmente ligeira e transitória. Em relação ao infliximabe, existe a possibilidade de reação com a infusão, que pode ir desde *flushing* e tremores até choque anafilático (em 0,1-0,2% casos) (MURDACA et al., 2012). Até o momento, não foi demonstrado o aumento do risco de doenças linfoproliferativas em doentes tratados com esses agentes, embora existam alguns casos descritos na literatura. Um estudo conduzido pela FDA demonstrou que o risco de desenvolvimento de linfomas em doentes tratados com estes agentes biológicos não estaria relacionado com a terapêutica anti-TNF- α . Isso porque existe um risco aumentado, estatisticamente significativo, de doenças linfoproliferativas em doentes com psoríase grave, comparado com a população geral, especialmente, naqueles tratados anteriormente com imunossuppressores carcinogênicos, como metotrexato ou ciclosporina (MARGOLIS et al., 2001).

Não foi demonstrado, igualmente, o aumento do risco de neoplasias sólidas. Devido ao importante papel do TNF- α na formação dos granulomas, é necessário um cuidado particular com respeito à monitorização de infecções como a tuberculose, histoplasmose e coccidiomicose, especialmente nos doentes tratados com infliximabe e adalimumabe que, por se ligarem ao TNF- α transmembranar e induzirem a cascata do complemento, provocam lise celular e destruição dos granulomas (MAZUREK; JAHNZ-RÓŻYK, 2012).

Adalimumabe e infliximabe têm maior risco de provocar reativação de tuberculose e outras infecções do que etanercepte (SINGH et al., 2011). Em até 5% dos doentes tratados com infliximabe pode-se observar um aumento dos valores das enzimas hepáticas, estando documentados alguns casos de falência hepática, embora em doentes sob uso de medicamento hepatotóxico concomitante ou hábitos etílicos. Todos estão classificados como fármacos de categoria B na gravidez. (CALABRESE; ZEIN, 2007).

Apesar dos inibidores de TNF- α serem geralmente tolerados, prescritores devem estar cientes dos potenciais efeitos adversos desses medicamentos. Reativação da tuberculose, infecção latente e o risco global de infecções oportunistas, deverão ser considerados antes do início do tratamento (MAZUREK ; JAHNZ-RÓŻYK, 2012). O paciente elegível para terapia anti-TNF- α deve ser submetido a cuidadoso histórico clínico, que inclui fatores de risco para tuberculose, como o nascimento ou residência em uma região de alta prevalência de tuberculose, tuberculose anterior ou outros fatores de

risco que podem facilitar sua aquisição (por exemplo, tratamento com corticosteroides) (MURDACA et al., 2012).

Exame adequado com o teste de Mantoux e radiografia de tórax devem ser realizados antes de se iniciar o tratamento. No entanto, o teste de Mantoux negativo deve ser interpretado com cautela em qualquer paciente tratado com medicamento imunossupressor, pois existe possibilidade de resultados falso-negativos (CALABRESE , ZEIN, 2007).

O monitoramento de pacientes fazendo uso de terapia sistêmica é imprescindível e recomendado pela maioria dos guias terapêuticos (CANADIAN DERMATOLOGY ASSOCIATION, 2009; NAST et al., 2012; NICE, 2012; SBD, 2012; SIGN, 2010 ; SMITH et al., 2009b). Os exames que o paciente deve realizar quando em terapia sistêmica incluem: verificação para câncer de pele, linfadenopatia, exame de urina e laboratoriais. Os exames laboratoriais são recomendados a cada quatro meses e compreendem: hemograma completo, função hepática, creatinina sérica, sedimentação de urina, proteína C reativa.

Tabela 1 - Ano de registro do medicamento biológico em agências sanitárias

Biofármaco	FDA ¹	EMA ²
Adalimumabe	2002	2003
Efalizumabe *	1998	NC
Etanercepte	2003	2000
Infliximabe	1999	1999

Legenda: 1: Food and Drug Administration; 2: Agência Europeia de Medicamentos.

Fonte: Dados elaborados pela autora.

3.2 Acesso ao medicamento por meio de ações judiciais no SUS

A partir da promulgação da Constituição Federal de 1988 criou-se um ramo específico do Direito denominado Direito à saúde ou Direito Sanitário. O fenômeno da judicialização da saúde expressa reivindicações e modos de atuação legítimos de cidadãos e instituições, para a garantia e promoção dos direitos de cidadania amplamente afirmados nas leis internacionais e nacionais. A relação entre Direito e Saúde Coletiva intensificou-se nas últimas décadas, com a consolidação de jurisprudências e

intervenções do Poder Judiciário na gestão de saúde, inclusive no que se refere à Assistência Farmacêutica (AF) (VENTURA et al., 2010).

Esse movimento começou na década de 1990, com as reivindicações de pessoas vivendo com HIV/Aids para medicamentos e procedimentos médicos. As reivindicações fundamentam-se no direito constitucional à saúde, que inclui o dever estatal de prestar assistência à saúde individual, de forma integral, universal e gratuita, através do SUS. A ampla estratégia de advocacia empreendida pelas organizações não governamentais (ONGs), em todo Brasil, resultou numa jurisprudência favorável à responsabilização dos entes federativos no cumprimento imediato dessa prestação estatal (RIOS, 2003; VENTURA, 2003; SCHEFFER et al., 2005) e em avanços nas políticas públicas de saúde direcionadas às pessoas com HIV/Aids, em especial o acesso universal e gratuito aos medicamentos antirretrovirais (LOYOLA, 2008).

Fácil constatar que a reivindicação judicial passou a ser largamente utilizada como mecanismo de garantia de direitos e ampliação de políticas públicas (VIANNA; BURGOS, 2005), mas também, de forma individual, pacientes buscam garantir o fornecimento de insumos e procedimentos de saúde para suas necessidades individuais, por essa via.

Em paralelo ao campo jurídico complexo, a atenção à saúde também se complexifica, fazendo uso de novas tecnologias, sejam elas de diagnóstico ou curativas.

No entanto, para lidar com essa crescente complexidade, o SUS passou a adotar critérios de Medicina Baseada em Evidências (MBE) e a utilizar protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas para diagnóstico e tratamento, utilizando os medicamentos disponíveis.

Entende-se por MBE a aplicação do método científico a toda a prática em saúde, principalmente a médica, seja ela relacionada a uma prática tradicional ou àquelas que ainda não foram submetidas ao escrutínio sistemático científico. Por “evidências” entende-se “provas científicas”. Consiste no uso consciente e minucioso das melhores evidências atuais nas decisões sobre assistência à saúde individual. Significa integrar a experiência individual às melhores evidências cientificamente tidas como válidas (GUYATT et al., 1992)

Ocorre que muitas vezes, as provas científicas disponíveis e as necessidades dos usuários são contrárias e isso gera as ações judiciais por solicitação de serviços, materiais e medicamentos ao SUS.

No entanto, os magistrados em decisões monocráticas ou coletivas consideram ilimitado o direito de pacientes a tratamentos solicitados em juízo, desconsiderando

limitações materiais ou de outra natureza, sob a força preponderante de interpretação da Constituição Federal (Art. 5º, Art. 196 a 200). E da Lei 8080 (Art. 16 a 19) (BRASIL, 1990).

Considerando que a administração pública tem o dever de prestar assistência médica e de fornecer os medicamentos indispensáveis ao tratamento de pacientes, e que de posse de uma prescrição médica, o raciocínio da magistratura é o fornecimento irrestrito de qualquer produto farmacêutico pleiteado, sem consideração do parecer ou prova científica da autoridade pública está levando a falência do SUS (entendendo escassez de recursos e iniquidade) (MACHADO; DAIN, 2012).

Analisando o resultado de vários trabalhos (MESSEDER; OSORIO-DE-CASTRO, 2005; PEPE et al., 2010b; SANT'ANA et al., 2011) já realizados sobre o tema, percebe-se que muitos pleitos judiciais solicitam medicamentos constantes em listas do SUS. Isso decorre de problemas gerais da insuficiente organização do gestor local (seja de cidades pequenas ou grandes metrópoles) que deveriam dispor de tecnologias já selecionadas para toda a população.

No entanto, existe um montante elevado de ações judiciais solicitando produtos novos (LOPES et al., 2010), quase sempre protegidos pela lei de patentes e identificados pelo prescritor pelo nome comercial. Esses produtos têm elevado custo e nem sempre seu real valor científico determinado, ou seja, não existem provas científicas suficientes para afirmar que sejam medicamentos eficazes e seguros.

Alguns medicamentos solicitados em ações judiciais entraram no mercado brasileiro, mas foram retirados pelo próprio laboratório ou proibidos pela ANVISA por questões de segurança de uso, exemplos que se citam são: efalizumabe, roziglitazona e lumiracoxibe. A via judicial provoca distorções à política de medicamentos no Brasil (VIEIRA;ZUCCHI, 2007), impactando o planejamento, os gastos (CHIEFFI; BARATA, 2010; LOPES et al., 2010) e o princípio da integralidade proposto pelo SUS. No entanto, o fenômeno da judicialização ocorre em todo o Brasil, como forma de acesso a medicamentos, outros produtos e serviços de saúde (BIEHL et al., 2012; CHIEFFI; BARATA, 2009; MACHADO et al., 2011; PEPE et al., 2010b; PEREIRA et al., 2010).

Segundo Ventura e colaboradores (2010) as discussões sobre os limites e possibilidades da intervenção do Judiciário não se restringem à análise do conteúdo da decisão judicial ao regulamento ou à prescrição médica adequada, mas colocam em jogo novos atores na partilha de poderes e renomeação de domínios.

Uma busca na biblioteca eletrônica do Scielo Brasil, utilizando os descritores decisões judiciais, assistência farmacêutica, equidade do acesso, legislação sanitária, jurisprudência e direito à saúde, identificou 36 trabalhos enfocando acesso a medicamentos ou serviços.

Quinze trabalhos tratam da caracterização de ações judiciais solicitando medicamentos (MESSEDER; OSORIO-DE-CASTRO; LUIZA, 2005; VIEIRA; ZUCCHI, 2006; MARQUES; DALLARI, 2007; PEREIRA et al., 2007; CHIEFFI; BARATA, 2009; CHIEFFI; BARATA, 2010; MACHADO et al.; 2010; PEPE et al.; 2010; LOPES et al.; 2010; BORGES; UGA, 2010; VENTURA, 2010; MACEDO; LOPES; BARBERATO-FILHO, 2011; BRAMBATI, 2011; STAMFORD; CAVANCANTI, 2012; DINIZ; MEDEIROS; SCHWARTZ, 2012) os outros textos abrangem reflexões sobre o tema. Quadro 1.

Quadro 1 - Ações judiciais (AJ) 2005-2012/Brasil

Numero de trabalhos	(n=15)
Nº AJ	13.836
Ano de publicação	
2005-2007	4
2008-2010	7
2011-2012	4
Estado	
São Paulo	6
Rio de Janeiro	5
Minas Gerais	1
Santa Catarina	1
Pernambuco	1
Brasília	1

Fonte: Elaboração própria.

O primeiro trabalho publicado envolvendo caracterização de ação judicial (AJ) é de 2005 e abordava as ações impetradas, no período de 1991 a 2002, contra o estado do

Rio de Janeiro, para o fornecimento de medicamentos antirretrovirais e medicamentos excepcionais (MESSEDER; OSORIO-DE-CASTRO, 2005).

No caso de ações judiciais solicitando medicamentos para tratamento de psoríase, o alvo são os medicamentos biológicos.

Os trabalhos de Lopes e colaboradores (2010) e Chieffi e Barata (2010) caracterizam ações judiciais solicitando medicamentos biológicos para várias outras enfermidades.

Não foram encontrados trabalhos que estudam especificamente ações judiciais solicitando medicamentos para tratar psoríase.

A resistência de se admitir como legítima essa intervenção repousa, em razão das deficiências da atuação judicial nesse novo campo, mais nas dificuldades políticas de se implementar a democracia ampliada e participativa, do que em debilidades operacionais superáveis, com relação às quais os gestores dos dois sistemas vêm avançando (PEPE et al., 2008).

A maioria das demandas por medicamentos geradas por ações judiciais poderia ser evitada se fossem consideradas as diretrizes do SUS. A falta dessa observância compromete a Política Nacional de Medicamentos, a equidade no acesso e o uso racional de medicamentos no SUS (VIEIRA; ZUCCHI, 2006). No entanto, é inegável que todo esse processo acontece por dificuldade de discussão participativa da sociedade, o que se tornaria avanço democrático e equitativo.

4 OBJETIVOS

4.1 Geral

Analisar o monitoramento do uso de medicamentos biológicos para tratar psoríase, fornecidos por via judicial, no Estado de São Paulo, de forma a contribuir para o aprimoramento da Assistência Farmacêutica no SUS.

4.2 Específicos

- Descrever as características processuais das ações judiciais contendo agentes biológicos para o tratamento de psoríase;
- Caracterizar os proponentes que ingressaram com ação judicial, quanto às características sociodemográficas (idade, gênero, moradia) e médico-sanitárias (tipo de assistência, médico prescritor, origem da receita, tempo de diagnóstico de psoríase, comorbidades, tempo de uso do medicamento biológico, uso concomitante de outros medicamentos, uso prévio de tratamento antes do medicamento biológico, exames e consultas anuais);
- Identificar por meio da descrição das características político-administrativas (tipo de ação, decisão, representante legal, ano, recebimento do medicamento por outra instituição, participação em grupo de apoio, comunicação de laboratório farmacêutico) os caminhos utilizados pelo proponente para o ingresso da ação judicial;
- Analisar o uso do medicamento biológico e o monitoramento clínico, conforme recomendações de guias terapêuticos baseados em evidências científicas;
- Identificar e estabelecer relação de causalidade das suspeitas de reações adversas aos medicamentos biológicos fornecidos pela via judicial;

5 MÉTODOS

5.1 Desenho do Estudo

Trata-se de estudo transversal, descritivo, realizado por meio de análise de processos judiciais e entrevistas a pacientes com psoríase que recebem, ou receberam os medicamentos biológicos por meio de ações judiciais movidas contra o estado de São Paulo.

5.2 Medicamentos biológicos demandados por via judicial para o tratamento de Psoríase

Segundo informado pela SES-SP, os medicamentos biológicos requeridos em ações judiciais, entre os anos 2004 e 2010, para o tratamento de autores com psoríase, incluíram: adalimumabe, efalizumabe, etanercepte e infliximabe.

5.3 Universo da pesquisa, amostragem e período de estudo

A base da pesquisa foi o sistema de informações das ações judiciais da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo – Sistema de Controle Jurídico – SES-SP (SCJ/SES-SP), que reúne uma série de dados sobre as ações judiciais envolvendo medicamentos biológicos, além da consulta direta aos processos da SES-SP correspondentes a estas ações judiciais. O período de abrangência do estudo foi de janeiro de 2004 a abril de 2010.

Foram incluídas as ações que deram entrada nas varas da Fazenda Pública da capital de São Paulo e cadastradas na SES-SP, movidas contra o governo do estado de São Paulo, envolvendo medicamentos biológicos para tratamento de psoríase, com decisão judicial favorável aos impetrantes em qualquer instância, correspondentes às quatorze varas da Fazenda Pública Estadual da capital do estado de São Paulo. A partir das ordens de dispensação (OD) de pacientes que retiravam os medicamentos na Farmácia de Ações Judiciais (FAJ) de São Paulo foram analisados os documentos apresentados ao judiciário, contidos nos autos. Para tanto, foram selecionados todos os processos correspondentes aos proponentes entrevistados. Entende-se por OD a designação dada pela SES ao documento emitido pelo SCJ/SES-SP, com dados sobre a

prescrição, advogado, autor da ação judicial e o produto, ou serviço, a ser fornecido para atender à demanda judicial (Anexo A).

A amostra de autores das ações judiciais, que seguem ou não com a utilização de medicamentos biológicos, selecionada para as entrevistas foi obtida por meio do universo de OD. Para o contato telefônico foram utilizados os registros no SCJ/SES-SP e bases de dados de empresa de telefonia fixa do estado de São Paulo.

5.4 Pesquisa nos registros eletrônicos envolvendo os processos judiciais

O SCJ/SES-SP foi acessado durante o período da pesquisa mediante a utilização de identificação funcional e senha personalizada fornecida pelo administrador do sistema. Foram buscados os números de processos judiciais referentes aos medicamentos biológicos indicados pela SES-SP para tratamento de psoríase, solicitados pela via judicial entrados na sede da SES-SP, de janeiro de 2004 a abril de 2010.

Os dados extraídos do sistema eletrônico foram: numeração dos processos do Poder Judiciário e da SES-SP, nome, data de nascimento, sexo, endereço e telefones dos proponentes, tipo de ação judicial, doenças, números de inscrição no CRM dos médicos prescritores e na OAB dos advogados, nomes dos medicamentos biológicos fornecidos, número e data de retirada do medicamento pelos autores ou procuradores dos processos.

5.5 Pesquisa nos processos judiciais

Para a caracterização processual das ações judiciais foi realizada coleta de informações mais detalhada junto aos processos arquivados na SES-SP. Foram consultados todos os processos judiciais referentes aos proponentes localizados por meio de contato telefônico. As variáveis identificadas no processo judicial foram: presença de informações relativas à gratuidade de justiça, presença de relatórios/laudos médicos, receitas médicas e exames de apoio diagnóstico, tempo decorrido entre o ingresso no judiciário e a decisão liminar, despacho judicial com exigência ao impetrante e consulta à pasta da saúde anteriormente a decisão liminar, medicamentos utilizados anteriormente, tempo de diagnóstico e elementos relacionados especificamente à prescrição médica, utilizando um formulário adaptado (SANT'ANA et al., 2011). (Apêndice A).

5.6 As entrevistas

Para a realização das entrevistas com os autores das ações judiciais foi escolhido o meio telefônico, considerado método econômico efetivo para este tipo de pesquisa (BORRELL; RODRÍGUEZ-SANZ, 2008). Estudo anterior objetivando o monitoramento de fatores de risco para doenças crônicas não transmissíveis, a partir de entrevistas telefônicas, concluiu que o método pode alcançar bom desempenho em áreas urbanas brasileiras, seja quanto a aspectos relacionados à representatividade da amostra de indivíduos estudados, seja quanto ao custo e agilidade do sistema (MONTEIRO, 2005).

5.6.1 Descrição da Equipe

O grupo de entrevistadoras foi constituído por profissionais da área da saúde, dentre elas: uma médica, uma enfermeira, duas farmacêuticas e duas estudantes do curso de graduação em farmácia.

A orientação dos trabalhos foi feita pela pesquisadora responsável do projeto. Uma das farmacêuticas ficou responsável pela gestão e supervisão direta dos trabalhos, bem como pela verificação da transcrição das entrevistas no sistema.

A equipe foi capacitada pelas coordenadoras do Centro de Estudos Augusto Leopoldo Ayrosa Galvão (Cealag).

5.6.2 Cealag

O Cealag atuou como instituição colaboradora para a execução das entrevistas e posterior elaboração do banco de dados das mesmas. A equipe do Cealag prestou serviços para o desenvolvimento desta parte da pesquisa, com a participação de um programador analista de sistemas e duas coordenadoras com as funções de capacitação da equipe de entrevistadores, gestão interna dos trabalhos, desenvolvimento de manuais e roteiros e entrega do banco de dados final contendo o sistema e a gravação das entrevistas realizadas.

A infraestrutura do Cealag disponibilizada para esta etapa incluiu três microcomputadores conectados em rede de internet e equipamentos para gravação de Entrevistas Telefônicas Assistidas por Computador (ETAC).

5.6.3 Treinamento da equipe

As coordenadoras do CEALAG se encarregaram do treinamento da equipe do projeto. O treinamento tinha como metas: esclarecer o funcionamento do sistema ETAC, condução de cada etapa da entrevista, postura e expectativas quanto ao interlocutor, tempo de duração da entrevista, esclarecimentos ao entrevistado, manejo da leitura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido bem como o registro dos dados no formulário eletrônico.

Foi entregue a cada entrevistadora um manual de orientação, desenvolvido especificamente para esta pesquisa, contendo informações básicas para a realização das entrevistas (Apêndice B).

Cada entrevistadora possuía um banco de dados com o nome, telefone, município de residência, doença e medicamento biológico solicitado pela AJ. Uma senha permitia o acesso de cada entrevistador ao formulário eletrônico.

5.6.4 O instrumento

O questionário utilizado nas entrevistas como instrumento de coleta de dados foi dividido em duas partes. A primeira, denominada Formulário A, contém informações relativas ao paciente, à assistência médica recebida, ao acesso e características do uso dos medicamentos biológicos, ao monitoramento clínico, e às suspeitas de reações adversas aos medicamentos biológicos (Apêndice C). A segunda, denominada Formulário B – investigou as suspeitas de Reação Adversa a Medicamentos (RAM) e foi composta por informações relacionadas ao nome do medicamento utilizado, à descrição da RAM e à avaliação de causalidade da suspeita de RAM (Apêndice D).

5.6.4.1 O Formulário eletrônico e o sistema para as entrevistas

O sistema ETAC, destinado à realização das entrevistas por telefone, utilizou o instrumento desenvolvido em formato eletrônico. Esse sistema possui um *software* de gerenciamento dos procedimentos para as entrevistas acoplados à gravação, aparelhos telefônicos com fones de ouvido e conexão em rede aos computadores (GRUPO, 2011; LIPE, 2011).

O *software* tem como função permitir o acompanhamento das entrevistas, evitar inconsistências na aplicação do questionário e desenvolver funções relacionadas ao

gerenciamento da fase de campo da pesquisa: controle automático para agendamento de entrevistas, controle do tempo gasto por entrevista/entrevistador, sistema remoto para escuta e crítica com controle em tempo real (LIPE, 2011).

Um formulário eletrônico foi desenvolvido no Microsoft Office Access baseado nos instrumentos elaborados para a realização das entrevistas. Para contemplar os itens elencados nos instrumentos, foram desenhadas 16 telas para registro dos dados obtidos nas entrevistas, (Apêndice E).

Finalmente, o formulário foi acoplado ao sistema ETAC e incorporado a uma planilha do Microsoft Office Excel® para as análises estatísticas.

5.6.4.2 Entrevistas Piloto

Um teste piloto para avaliar o formulário eletrônico e a capacidade da equipe foi realizado. Quinze pacientes selecionados a partir de uma amostra aleatória extraída das ordens de dispensação foram entrevistados.

As entrevistas piloto possibilitaram estimar o tempo de duração e avaliar a compreensão das perguntas por parte dos indivíduos entrevistados. Isso permitiu pequenas adequações ao questionário, como alteração na sequência das perguntas e adaptação da linguagem, tornando-a mais fácil e compreensível.

5.6.4.3 Variáveis do instrumento

- a. **Informações Gerais:** iniciais do nome, endereço e telefone de contato, cidade de origem, gênero, idade, tempo de diagnóstico, doença concomitante e tipo de assistência médica.
- b. **Relativas à assistência médica:** nome do médico, número de sua inscrição no Conselho Regional de Medicina, especialidade, tipo de financiamento ou remuneração da assistência médica.
- c. **Relativas à evolução da doença:** avaliação pelo proponente do desenvolvimento da doença, da eficácia e da satisfação com o tratamento incluindo os medicamentos biológicos adquiridos pela AJ.
- d. **Relacionadas ao uso do medicamento biológico:** nome do medicamento biológico, tempo de utilização, utilização prévia ou concomitante de terapia tópica, fototerapia ou agente imunossupressor sistêmico não biológico.
- e. **Relacionadas ao monitoramento clínico:** número de consultas médicas, exames de apoio diagnóstico bem como resultados.

- f. **Relativas ao acesso:** utilização do medicamento antes da via judicial; formas de obtenção do medicamento antes da via judicial; cadastro no componente especializado da assistência farmacêutica; solicitação do medicamento a qualquer órgão antes da ação judicial; motivos da entrada da ação judicial; razões para a interrupção do uso do medicamento biológico obtido pela ação judicial; número de reuniões com o advogado, participação em grupo de apoio; recebimento de comunicação do laboratório farmacêutico.
- g. **Relativas a suspeita de RAM e fatores de risco:** identificação se o paciente foi esclarecido quanto ao uso e riscos dos medicamentos biológicos; descrições de reações, sintomas e efeitos após o uso do medicamento; classificação da gravidade da reação (se precisou internar no hospital, se levou à interrupção do tratamento; se prolongou uma instância no hospital), aparecimento de doenças após o uso do medicamento.

5.7 Análise dos dados

5.7.1 Análise da adequação das prescrições de medicamentos quanto aos preceitos obrigatórios definidos por lei

Para que haja compreensão das prescrições, elas devem ser escritas com letra legível, em linguagem compreensível, não devem conter símbolos e/ou abreviaturas e devem trazer explicações de todo seu conteúdo, adequado ao grau de entendimento do paciente ou cuidador. Alguns preceitos gerais sobre prescrição de medicamentos são obrigatórios e definidos por lei (BRASIL, 1973; 1999) outros correspondem a Boas Práticas (BRASIL, 2001) e ao código de ética médica (SÃO PAULO, 2009).

A partir da Resolução SS nº 126, de 13 de agosto de 2009, a Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo fixou normas sobre a obrigatoriedade de prescrição e dispensação de medicamentos com o nome genérico das substâncias que o compõem (PAULO, 2009). As prescrições contidas nos processos foram analisadas quanto aos preceitos legais contidos na Lei No. 5991/1973 (BRASIL, 1973) e aqueles estabelecidos pela Resolução No. 10/ 2001 (BRASIL, 2001).

5.7.2 Classificação de Reação Adversa aos Medicamentos (RAM) e fatores de risco

A definição adotada de reações adversas a medicamento foi a da Organização Mundial de Saúde (OMS), ou seja, qualquer resposta prejudicial ou indesejável e não intencional que ocorre com medicamentos em doses normalmente utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico, tratamento de doença ou para modificação de funções fisiológicas (WHO, 2013).

As suspeitas de reações adversas foram classificadas quanto à gravidade considerando o peso econômico dos agravos manifestos nos pacientes. Assim, assumiu-se a definição de RAM grave, como todo evento adverso que levou à hospitalização, descontinuação do tratamento, morte ou incapacidade funcional permanente (CASTRO, 2001).

A relação de causalidade entre um evento adverso e um medicamento foi avaliada mediante o emprego do algoritmo de Naranjo et al. (1981), modificado (Anexo B).

Algumas variáveis foram testadas para verificar associação com o risco de desenvolvimento de RAM: idade acima de 60 anos; presença de comorbidade, polifarmácia (mais de dois medicamentos incluindo o biológico); falta de esclarecimento quanto ao uso e riscos do medicamento biológico, monitoramento clínico adequado (uma consulta médica anual e exames hematológicos e de função hepática anuais).

5.7.3 Avaliação da adequação de uso do medicamento biológico

Como recomendação de guias terapêuticos (CANADIAN DERMATOLOGY ASSOCIATION, 2009; NAST et al., 2012; NICE, 2012; SBD, 2012; SIGN, 2010 ; SMITH et al., 2009a) o uso de agentes biológicos está indicado a pacientes com psoríase grave, que não respondem ou que tenham contra-indicação ou, ainda, que sejam intolerantes à terapia tópica, fototerapia e às terapias sistêmicas (acitretina, ciclosporina e o metotrexato). Considerou-se uso adequado quando o medicamento biológico não foi o primeiro agente a ser utilizado e seu uso seguiu o fluxograma de indicação recomendado pelos guias terapêuticos.

5.7.4 Avaliação do monitoramento clínico

Diretrizes também recomendam o monitoramento anual por meio de exame de sangue com contagem diferencial de células, testes de função hepática, com pelo menos

uma consulta médica para verificar infecções, tumores malignos, outros efeitos adversos de agentes biológicos e também para avaliar a eficácia das intervenções. Em pacientes que ainda estavam usando o medicamento biológico no ano anterior à entrevista, a adesão às diretrizes foi considerada adequada quando todas as recomendações citadas foram cumpridas. O uso do efalizumabe foi considerado inadequado uma vez que foi retirado de comercialização por efeitos adversos graves.

5.8 Aspectos éticos e apoio da SES-SP

A SES-SP considerou o trabalho de valia e interesse ao Estado de São Paulo (ANEXO C), sendo aprovado pela FAPESP (Protocolo: PPSUS 2009: 09/5304-1) e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Sorocaba (Protocolo Nº. 011/09). (ANEXO D)

Em outubro de 2010, o questionário para a realização das entrevistas, em duas modalidades, e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foram apresentados para apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade de Sorocaba (UNISO), ocasião em que o projeto de pesquisa anterior foi modificado, passando a denominar-se Segurança e Efetividade dos Imunobiológicos (Protocolo Nº. 031/10). (ANEXO E)

Para viabilizar as entrevistas telefônicas assistidas por computador, o Termo de Consentimento Livre Esclarecido foi adaptado ao consentimento verbal (TCLE 2), de forma a proteger o indivíduo entrevistado e o entrevistador. O TCLE 2 foi lido ao entrevistado antes do início da entrevista, que somente teve seguimento após a concordância verbal do entrevistado (ANEXO F). As entrevistas foram gravadas e arquivadas para garantia e segurança ética da pesquisa.

Os dados resultantes da pesquisa serão guardados por tempo mínimo de cinco anos, devendo ser disponibilizados para a SES e a UNISO, de sorte que as instituições possam empregá-los na implementação das atividades da assistência farmacêutica, nos subsídios das respostas ao judiciário por parte dos procuradores do Estado, médicos e farmacêuticos e, no desenvolvimento das atividades acadêmicas da Universidade.

6 RESULTADOS

Os resultados dos estudos efetuados nesta pesquisa são apresentados abaixo, no formato de artigos. Cada um dos artigos contém o item “método específico”, indicando a forma como se procedeu à análise nele descrita, além da apresentação dos resultados e sua discussão.

Os artigos gerados foram formatados conforme especificações para artigos destinados a publicação em revistas científicas e estão aqui enumerados como subitens do capítulo 6, como se vê abaixo:

- 6.1 Acesso a medicamentos biológicos para o tratamento de Psoríase no sistema Público de saúde do estado de São Paulo, Brasil;**
- 6.2 Clinical practice and guidelines recommendations to treat psoriasis;**
- 6.3 Adverse reaction associated to biologics for psoriasis in São Paulo, Brazil.**

6.1 Acesso a medicamentos biológicos para tratamento de psoríase no sistema público de saúde do estado de São Paulo, Brasil

Prezado Editor

Encaminhamos o artigo intitulado “Acesso a medicamentos biológicos para tratamento de psoríase no sistema público de saúde do estado de São Paulo, Brasil” a fim de que seja considerado para publicação na revista de Saúde Pública.

Este estudo pertence à categoria: estudo transversal e descritivo. Declaramos que se trata de trabalho inédito e que não foi submetido a outro periódico. Na oportunidade, as autoras abaixo relacionadas declaram não ter nenhum conflito de interesse com relação ao desenvolvimento e publicação do estudo.

Atenciosamente,

Autores e afiliação:

Miriam Sanches do Nascimento Silveira
Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba,
SP.
(miriam.silveira@prof.uniso.br)

Cláudia Garcia Serpa Osório-de-Castro
Núcleo de Assistência Farmacêutica, Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca -
Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz
(claudia.osorio@ensp.fiocruz.br)

Iara Alves de Camargo
Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba,
SP.
Codes - Secretaria Estadual de Saúde – São Paulo
(iadec@uol.com.br)

Sílvio Barberato-Filho)
Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba,
SP.
(silvio.barberato@prof.uniso.br)

Fernando de Sá Del Fiol
Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba,
SP.
(fernando.fiol@prof.uniso.br)

Luciane Cruz Lopes
Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba,
SP.
(luslopes@terra.com.br)

Autor para correspondência:

Luciane Cruz Lopes
(luslopes@terra.com.br; luciane.lopes@prof.uniso.br)
Rua Gomes Carneiro, 570, apto. 141
Piracicaba, SP
13400-530

ACESSO A MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS PARA TRATAMENTO DE PSORÍASE NO SISTEMA PÚBLICO DE SAÚDE DO ESTADO DE SÃO PAULO, BRASIL

RESUMO: O objetivo deste estudo é analisar o acesso e o perfil de utilização de medicamentos biológicos para o tratamento de psoríase (PSO) por meio de ações judiciais no estado de São Paulo, Brasil. Para tanto, foi conduzido um estudo transversal descritivo. Foram entrevistados pacientes com PSO que demandaram medicamentos biológicos, por via judicial, ao estado de São Paulo entre os anos de 2004 e 2010. Informações sobre características sociodemográficas, médico-sanitárias e político-administrativas foram complementadas com dados obtidos das respectivas ordens de dispensação (OD) emitidas pela Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo (SES-SP), contendo medicamento biológico para tratamento de PSO, e autos correspondentes. Foram entrevistados 203 proponentes e analisados 190 autos correspondentes referentes aos medicamentos biológicos (adalimumabe, efalizumabe, etanercepte e infliximabe). Os proponentes são do sexo masculino (63,6%), com idade 19 a 59 anos (73,4%), da cidade de São Paulo (59,6%). Obtiveram o medicamento por mandado de segurança (59,5%), com decisão liminar de 10 dias (57,9%), sem nunca (86,2%) terem solicitado o medicamento biológico para outra instituição, utilizando-se da prerrogativa de gratuidade de justiça (72,6%), embora fossem representados por advogados particulares (91,1%) e atendidos em consultórios médicos privados (69,5%). Os pacientes (66%) utilizaram o medicamento biológico por um período superior a 13 meses, média (24 ± 14). Entre aqueles que deixaram de usar os medicamentos, 26,6% abandonaram o tratamento por motivos relacionados à piora do quadro, efeitos adversos ou à falta de eficácia, em 13,8% dos casos o médico suspendeu o medicamento. Nenhuma prescrição médica analisada atendeu aos preceitos legais. Resultados relativos ao monitoramento clínico revelaram que 70,3% dos pacientes não haviam realizado exames laboratoriais (hemograma, função hepática e renal) para controle do tratamento, embora tenham passado por consulta médica pelo menos uma vez no ano. Os demandantes recorreram à via judicial para obtenção de medicamentos biológicos devido a dificuldades de acesso pelas vias institucionais do SUS. O acesso facilitado pela via judicial favorece o uso do medicamento por tempo prolongado, por meio de prescrições não conformes, frequência elevada de efeitos adversos e monitoramento clínico inadequado.

Palavras chave: SUS. Decisão judicial. Medicamento biológico. Anticorpos monoclonais. Psoríase. Equidade no acesso. Assistência farmacêutica, Brasil.

BIOLOGICAL MEDICATION ACCESS FOR PSORIASIS TREATMENT IN PUBLIC HEALTH CARE SYSTEM IN SÃO PAULO- BRAZIL

ABSTRACT: The objective of this study was to analyze the monitoring usage of biological medications provided through Judicial System for psoriasis (PSO) treatments in the State of São Paulo, Brazil. This was a descriptive, cross-sectional study. PSO patients on biological medications demanded through the judicial system to the State of São Paulo, between the years of 2004 and 2010, were included and interviewed. Sociodemographic, medical sanitary and political administrative characteristics were filed with data obtained from medication dispensing orders (MDO) issued by SES-SP, containing biological medications for PSO treatment and corresponding records. Two hundred and three applicants were interviewed, and 190 processes were analyzed for biological drugs psoriasis treatment requests (adalimumab, efalizumab, etanercept and infliximab). The applicants are, in general: male (63.6%), aged between 19 and 59 (73.4%), dwellers in the city of São Paulo (59.6%). Patients who obtained medication through writ of security (59.5%) without having ever solicited biological medication from any health institution (SUS or private) (86,2%), insuring their legal rights to gratuity (72.6%), even though they were represented by private lawyers (91.1%) and treated in private medical offices (69.5%). The patients used biological medication for about 24.0 ± 14.9 months (average \pm SD), and by the time of the interview, 44.9% were still using it. Among those who abandoned the regular use of biological medication, 26.6% did it due to increasing bad conditions related to the illness, AE or non-efficacy, and in 13.8% of the cases the physicians suspended the medication. None of analyzed medical prescriptions matched the legal requirements. Results related to clinical monitoring show that 25.2% were not submitted to laboratorial exams for treatment control, even though all patients were attended by physicians at least once a year. The results show the profile of judicial demands for psoriasis treatment in the city of São Paulo and show that patients appealed to judiciary because of the difficulties faced to access the required medication through SUS institutional ways. Facilitated access through judiciary favors the use of long term medications, made by non-regular prescriptions, high AE frequency, and inappropriate clinical monitoring.

Key-words: Psoriasis. Biological. Monoclonal antibody. Court decision. Pharmaceutical assistance.

INTRODUÇÃO

A psoríase (PSO) é doença de caráter inflamatório, de natureza genética e comportamento crônico recorrente, caracterizada por proliferação e inflamação epidérmica que leva a lesões escamativas e eritematosas, podendo acometer a pele, unhas e articulações. As taxas de prevalência da psoríase em todo o mundo variam de 0,6% a 4,8%, afetando igualmente homens e mulheres de todas as raças¹.

Apesar de apresentar evolução benigna, esse agravo gera significativa morbidade física e psicológica, além de causar importante impacto na qualidade de vida (QV) dos pacientes. O tratamento é baseado na avaliação dos critérios de gravidade (PASI), e o impacto na QV², e tem como objetivo a remissão da doença ou o aumento do período livre de lesões cutâneas³.

Segundo guias terapêuticos nacional⁴ e internacionais^{1, 3, 5}, o paciente deve iniciar o tratamento da psoríase moderada a grave pela fototerapia e, em caso de falha, passar para medicamentos sistêmicos (metotrexato, acitretina, ciclosporina) antes de iniciar a terapia com medicamentos biológicos (etanercepte, infliximabe, adalimumabe).

O primeiro Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) do Sistema Único de Saúde (SUS) do Brasil para o tratamento sistêmico da psoríase moderada a grave esteve em consulta pública em 2004⁶, porém não foi publicado. Atualmente encontra-se em revisão⁷.

A incorporação de um medicamento em PCDT favorece o acesso ao medicamento, uma vez que sua dispensação se faz possível nos polos de medicamentos especializados, mediante o seguimento do protocolo clínico pelo prescritor, com utilização racional e após verificação da necessidades de uso comprovada.⁸ O seguimento inclui, além do monitoramento clínico da evolução da doença, a verificação de efeitos adversos. Na ausência de um PCDT para psoríase aprovado no SUS, o acesso aos medicamentos biológicos tem se dado por via judicial ou administrativa (esta última adotada por algumas secretarias de saúde para a solicitação de medicamentos não disponíveis no SUS).

A via judicial provoca distorções à política de medicamentos no Brasil⁹, impactando o planejamento, os gastos^{10, 11} e o princípio da integralidade proposto pelo SUS. No entanto, o fenômeno da judicialização ocorre em todo o Brasil, como forma de acesso a medicamentos, outros produtos e serviços de saúde^{12, 16}.

São Paulo é o estado mais populoso da América Latina; só a cidade de São Paulo apresenta 19 milhões de habitantes, com o PIB maior do país e o maior número de

pacientes atendidos tanto pelo sistema público de saúde quanto pela saúde suplementar. Estudos anteriores mostraram que o sistema público de São Paulo tem arcado com enorme despesa financiando medicamentos biológicos. Dados fornecidos pela própria Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo (SES-SP) mostram que no período de 2004 a 2006, os fármacos adalimumabe e etanercepte somaram o valor aproximado de 111,2 milhões de reais para atendimento exclusivo de ações judiciais, o que mostra a importância relativa dessas substâncias para as despesas estaduais com medicamentos.

O conhecimento do percurso dos demandantes para acesso a medicamentos biológicos para o tratamento da psoríase, bem como dados de utilização, prescrição e efeitos desse uso (resultados e segurança), são informações pouco disponíveis e raramente veiculadas em trabalhos que abordam a judicialização do acesso a medicamentos. Esta pesquisa se propôs a analisar o acesso a medicamentos biológicos para o tratamento de PSO por meio de ações judiciais no estado de São Paulo.

MÉTODO

Trata-se de um estudo transversal, descritivo, realizado por meio de entrevistas a pacientes com psoríase que recebiam, ou haviam recebido em algum momento, os medicamentos biológicos por meio de ações judiciais movidas contra o estado de São Paulo, no período de 2004 a 2010.

A coleta de dados aconteceu em duas fases. Na primeira, todas as Ordens de Dispensação (OD) contendo o medicamento biológico a ser fornecido por indivíduo com psoríase (CID L40), e disponibilizadas pelo Sistema de Controle Jurídico –SCJ/ SES-SP, forneceram a estimativa da população sob tratamento no período, além das seguintes variáveis: medicamento pleiteado, autor e tipo da ação, características sociodemográficas do demandante e do prescritor. Dois pesquisadores fizeram a extração dos dados.

A partir das OD contendo medicamento biológico para tratamento de PSO, localizaram-se os autos correspondentes e foram analisados os documentos apresentados ao judiciário. Os autos forneceram dados sobre o laudo médico, a prescrição, representação jurídica, tipo de decisão (liminar); gratuidade de justiça, réu, comarca ou vara e origem da prescrição.

Na segunda fase, de entrevistas, foram incluídos pacientes com psoríase, que se dispuseram a participar do estudo (mediante assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido) e que tinham retirado e utilizado o medicamento biológico no período do estudo, a partir das ações que deram entrada nas quatorze Varas da Fazenda Pública

Estadual da Capital do Estado de São Paulo, impetradas contra o governo do Estado, com decisão judicial favorável aos autores em qualquer instância. Esses pacientes foram localizados por contato telefônico. Foram excluídos pacientes cujo contato telefônico era do escritório de advocacia, haviam ido a óbito ou não foram localizados após cinco tentativas de contato telefônico.

Para a realização das entrevistas com os autores das ações judiciais foi escolhido o meio telefônico, por tratar-se de método efetivo e econômico^{17,18}. As entrevistas foram realizadas utilizando a tecnologia ETAC, na qual um microcomputador, aparelho telefônico com fones de ouvido, softwares específicos de gerenciamento e gravação para esse fim se conectam ao mesmo tempo^{19, 20}. O software de gerenciamento tem como função permitir o acompanhamento das entrevistas, evitar inconsistências na aplicação do questionário e desenvolver funções relacionadas ao gerenciamento da fase de campo da pesquisa: controle automático para agendamento de entrevistas, controle do tempo gasto por entrevista/entrevistador, sistema remoto para escuta e crítica com controle em tempo real²⁰.

Um formulário eletrônico foi desenvolvido no Microsoft Office Access® baseado no instrumento elaborado para a realização das entrevistas. Para contemplar os itens elencados no instrumento, foram desenhadas 16 telas para registro dos dados obtidos nas entrevistas. A linguagem do questionário foi adaptada para aplicação por contato telefônico. A equipe de entrevistadores foi treinada previamente para padronização de linguagem e tempo de entrevista.

O questionário utilizado nas entrevistas como instrumento de coleta de dados investigou informações relativas: ao paciente, ao tipo de assistência médica, ao acesso aos medicamentos para tratamento da psoríase antes de recorrerem à via judicial, à participação em grupo de apoio, às reuniões com o advogado, ao contato com o laboratório farmacêutico produtor do medicamento, às características da evolução da doença e do uso do medicamento (tempo de diagnóstico e tratamento), ao seguimento farmacoterapêutico prestado a esse paciente e às suspeitas de reações adversas. O instrumento foi validado previamente por especialistas em reumatologia e em saúde pública e encontra-se em apêndice.

Os dados extraídos do SCJ/SES-SP, acrescido dos dados retirados dos autos e das entrevistas foram sistematizados em planilha eletrônica desenvolvida para este estudo. Procedeu-se ao controle de qualidade da coleta de todos os dados, por

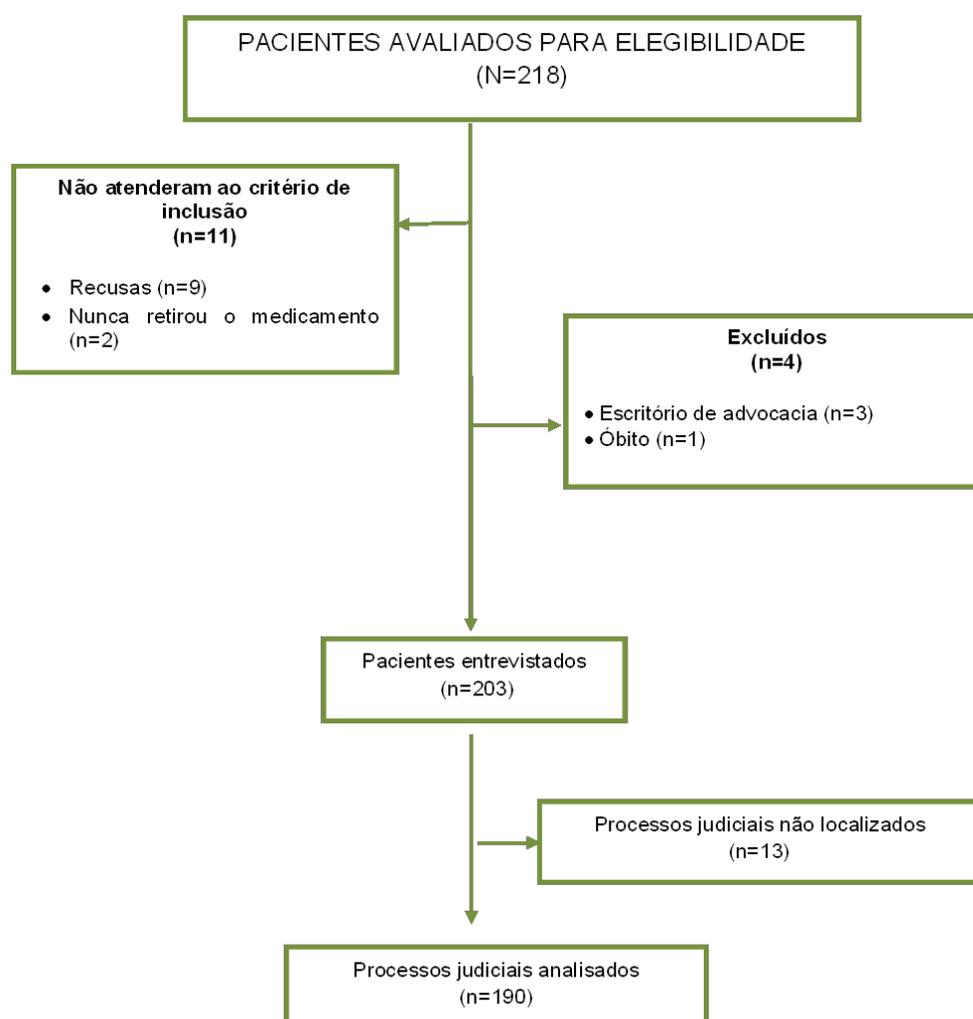
cruzamento de informações, realizadas de forma periódica, por um dos pesquisadores que não realizou a coleta *in loco*.

A coleta de dados utilizando o SCJ/SES-SP foi autorizada pela Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa da Universidade de Sorocaba em 17 de agosto de 2009, com número de protocolo 011/2009, conforme a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

RESULTADOS

Foram analisadas 25.184 OD, relativas ao total de ações judiciais para obtenção de medicamentos, suplementos alimentares ou outros produtos para saúde, como órteses e próteses, e procedimentos diagnósticos e terapêuticos, no período 2004 a 2010. Dos 218 pacientes identificados nas OD, 11 não atenderam ao critério de inclusão e quatro foram excluídos. Foram localizados 190 processos dos 203 impetrantes entrevistados. (Fig. 1).

Figura 1 - Fluxograma das etapas de composição da amostra



Na análise das OD, estavam presentes os seguintes medicamentos biológicos: adalimumabe, etanercepte, infliximabe e efalizumabe. As características sociodemográficas e os caminhos trilhados pelos proponentes para acesso ao medicamento biológico estão descritos na Tabela 1. Nesta amostra, 44,9% seguiam utilizando medicamento biológico e 89,7% nunca solicitaram o medicamento a qualquer instância do SUS antes de entrar com a ação judicial. Pacientes com acesso a assistência médica privada (69,5%) também foram atendidos pelo SUS (3,5%). Daqueles pacientes dependentes SUS (30,5%), 12,9% foram atendidos em hospitais universitários (Hospital São Paulo, PUCCAMP, HU-USP, Universidade ABC Santo André, UNICAMP).

Tabela 1: Características sócio demográficas e caminhos percorridos para acesso ao medicamento biológico para tratar psoríase, pelos autores da ação judicial impetradas contra o Estado de São Paulo, 2004-2010

VARIÁVEIS	adalimumabe		efalizumabe		etanercepte		infliximabe		TOTAL	
	%	(N)	%	(N)	%	(N)	%	(N)	%	(N)
	6,8	(14)	21,2	(43)	17,3	(35)	54,7	(111)	100	(203)
Sexo										
Masculino	64,3	(9)	60,5	(26)	60,0	(21)	65,8	(73)	63,6	(129)
Feminino	35,7	(5)	38,6	(17)	40,0	(14)	34,2	(38)	36,4	(74)
Cidade										
SP	85,7	(12)	46,5	(20)	71,4	(25)	58,6	(65)	60,1	(122)
Outras Localidades	14,3	(2)	53,5	(23)	26,6	(10)	41,4	(46)	39,9	(81)
Idade (anos)										
19-59	57,1	(8)	81,4	(35)	74,3	(26)	78,4	(87)	76,8	(156)
≥60	42,9	(6)	18,6	(8)	25,7	(9)	21,6	(24)	23,2	(47)
Tipo de Assistência Médica										
Não SUS	92,9	(13)	62,8	(27)	65,7	(23)	70,3	(78)	69,5	(141)
SUS	7,1	(1)	37,2	(16)	34,3	(12)	29,7	(33)	30,5	(62)
Cadastrado no CEAF										
Informação proveniente do paciente (Sim)	42,9	(6)	65,1	(28)	40,0	(14)	51,4	(57)	51,7	(105)
Informação confirmada no sistema (Sim)	71,4	(10)	0,0	(0)	34,3	(12)	4,5	(5)	13,3	(27)
Recebia o medicamento biológico#	50,0	(7)	0,0	(0)	25,7	(9)	0,9	(1)	8,4	(17)
Orientação para requerer medicamento biológico pela via judicial										
Médico	71,4	(10)	79,1	(34)	80,0	(28)	72,1	(80)	74,9	(152)
ONG, Familiar e outros	14,3	(2)	11,6	(5)	34,3	(12)	37,0	(41)	6,9	(60)
Advogado	0,0	(0)	4,7	(2)	0,0	(0)	2,7	(3)	2,5	(5)
Laboratório Farmacêutico	7,1	(1)	4,7	(2)	0,0	(0)	1,8	(2)	2,5	(5)
NI	7,1	(1)	0,0	(0)	0,0	(0)	0,9	(1)	1,0	(2)
Uso de medicamento biológico antes da demanda judicial										
Não	92,9	(13)	93,0	(40)	65,7	(23)	95,5	(106)	89,7	(182)
NI	0,0	(0)	0,0	(0)	0,0	(0)	3,6	(4)	2,0	(4)
Forma de aquisição do medicamento antes da demanda judicial										
Laboratório farmacêutico	7,1	(1)	6,8	(3)	14,3	(5)	0,0	(0)	4,4	(9)
Outro (prefeitura, Estado, ONG)	0,0	(0)	0,0	(0)	8,6	(3)	0,9	(1)	2,0	(4)
Médico fornecia	0,0	(0)	0,0	(0)	5,7	(2)	0,0	(0)	1,0	(2)
Recursos próprios	0,0	(0)	0,0	(0)	2,9	(1)	0,0	(0)	0,5	(1)
NI	0,0	(0)	0,0	(0)	2,9	(1)	0,0	(0)	0,5	(1)

Continua

Continuação

Solicitação do medicamento para alguma instituição* antes de entrar com pedido judicial										
Não	92,9	(13)	95,3	(41)	77,1	(27)	84,7	(94)	86,2	(175)
NI	0,0	(0)	0,0	(0)	0,0	(2)	1,8	(2)	2,0	(4)
Instituição acionada para o fornecimento do medicamento antes do pedido judicial										
Privada##	0,0	(0)	0,0	(0)	5,7	(2)	9,0	(10)	5,9	(12)
Pública	7,1	(1)	2,3	(1)	17,1	(6)	2,7	(3)	5,4	(11)
ONG	0,0	(0)	2,3	(1)	0,0	(0)	0,0	(0)	1,5	(1)
Solicitação atendida										
Sim	7,1	(1)	0,0	(0)	2,9	(1)	1,8	(2)	1,5	(3)
Fornecimento do medicamento biológico por outra instituição (tempo em meses)										
< 6	0,0	(0)	0,0	(0)	0,0	(0)	1,8	(2)	0,5	(2)
> 6	7,1	(1)	0,0	(0)	2,9	(1)	0,0	(0)	0,5	(1)
Participava de Grupo de apoio a pacientes										
Sim	14,3	(2)	11,6	(5)	17,1	(6)	9,0	(10)	11,3	(23)
Número de reuniões com o advogado										
Nenhuma	64,3	(9)	58,1	(25)	62,9	(22)	62,2	(69)	61,6	(125)
Uma ou mais	35,7	(5)	34,9	(15)	34,3	(12)	37,9	(42)	36,5	(74)
NI	0,0	(0)	7,0	(3)	2,9	(1)	0,9	(0)	2,5	(4)
Recebia comunicação do laboratório farmacêutico										
Sim	64,3	(9)	62,8	(27)	62,9	(22)	37,9	(42)	49,3	(100)

NI: não informou Legenda SP: São Paulo Capital, SUS: Sistema Único de Saúde; ONG: Organização não governamental; CEAF – Componente Especializado da Assistência Farmacêutica; * - qualquer instituição pública ou privada (prefeitura, ONG, laboratório); ## Laboratório, Hospitais privados; # pacientes que recebem o medicamento biológico por serem cadastrados no CEAF

Fonte: Elaboração própria.

Características do seguimento farmacoterapêutico prestado ao paciente com psoríase que recebeu os medicamentos pela via judicial estão descritas na Tabela 2. Nesta amostra, 11,3% dos pacientes descontinuaram o uso dos medicamentos biológicos por referirem suspeita de reações adversas confirmadas pelos médicos. Muitos desses pacientes descreveram os efeitos adversos observados: reações no local da aplicação (23,8%), hospitalização após o uso do medicamento (28,1%), eventos cardiovasculares (6,4%) (arritmia, hipertensão arterial), diabetes e outras metabólicas (6,4%) entre outras. A maior parte dos pacientes que deixou de usar o medicamento biológico desistiu do uso (27,6%) ou obteve a suspensão do mesmo pelo médico (13,8%) por motivos relacionados à piora do quadro ou à falta de eficácia.

Tabela 2– Características do seguimento farmacoterapêutico prestado ao impetrante

VARIÁVEIS	adalimumabe		efalizumabe		etanercepte		Infliximabe		TOTAL	
	%	(N)	%	(N)	%	(N)	%	(N)	%	(N)
	6,8	(14)	21,2	(43)	17,3	(35)	54,7	(111)	100	(203)
Tempo de diagnóstico										
6 anos ou mais	85,7	(12)	90,7	(39)	85,7	(30)	86,5	(96)	87,2	(177)
2 a 5 anos	14,3	(2)	9,3	(4)	14,3	(5)	12,6	(14)	12,3	(25)
Até 6 meses	0,0	(0)	0,0	(0)	0,0	(0)	0,9	(1)	0,5	(1)

Continua

Continuação

Doença concomitante										
SIM	50,0	(7)	51,1	(22)	37,1	(13)	29,8	(33)	37,0	(75)
Tempo de tratamento com medicamento biológico (meses)										
Até 12 meses	35,7	(5)	51,2	(22)	22,9	(8)	30,6	(34)	34,0	(69)
13 a 48 meses	35,7	(5)	48,9	(21)	74,3	(26)	66,7	(74)	62,0	(126)
49 a 72 meses	28,6	(4)	0,0	(0)	2,9	(1)	2,7	(3)	4,0	(8)
<i>média ± dp</i>	31,4 ± 22,2		16,8 ± 10,2		26,4 ± 14,4		25,2 ± 14,6		24,0 ± 14,9	
Seguia utilizando o medicamento biológico pleiteado										
SIM	64,3	(9)	0,0	(0)	62,9	(22)	54,0	(60)	44,9	(91)
Monitoramento clínico#										
Consultas ao médico	100,0	(9)	0,0	(0)	100,0	(22)	100,0	(60)	100,0	(91)
Exames laboratoriais	55,5	(5)	0,0	(0)	68,2	(15)	73,3	(44)	70,3	(64)
Motivos da descontinuação de uso do medicamento biológico										
Desistiu do uso*	0,0	(0)	100	(43)	5,7	(2)	9,9	(11)	27,6	(56)
Médico suspendeu	14,3	(2)	0,0	(0)	22,9	(8)	16,2	(18)	13,8	(28)
Suspeita de RAM	21,4	(3)	0,0	(0)	5,7	(2)	14,4	(16)	11,3	(21)
Suspenso por decisão judicial	0,0	(0)	0,0	(0)	2,9	(1)	6,4	(6)	34,5	(7)
Percepção da eficácia do medicamento biológico										
SIM	71,4	(10)	76,2	(32)	91,4	(32)	82,0	(91)	81,3	(165)
NÃO	28,6	(4)	21,0	(9)	8,6	(3)	17,1	(19)	17,2	(35)
NI	0,0	(0)	4,7	(2)	0,0	(0)	0,9	(1)	2,7	(3)
Percepção da evolução da doença com o uso do medicamento biológico										
Melhorou/curou	57,1	(8)	60,5	(26)	71,4	(25)	67,6	(75)	66,0	(134)
Estacionou	28,6	(4)	23,3	(10)	20,0	(7)	21,7	(24)	22,2	(45)
Piorou	14,3	(2)	11,7	(5)	2,9	(1)	10,9	(12)	9,9	(20)
NI	0,0	(0)	4,7	(2)	5,7	(2)	0,0	(0)	2,0	(4)

NI: não informado; RAM reação adversa medicamentosa, dp – desvio padrão; * diversas justificativas; # Conforme recomendações de guias terapêuticos (4, 21, 22)

Fonte: elaboração própria.

A Tabela 3 descreve as características processuais das ações judiciais (n=190) impetradas contra o estado de São Paulo, requerendo medicamentos biológicos para tratar psoríase da amostra de pacientes selecionada (n=203). Houve maior solicitação de infliximabe (57,4%), seguido por efalizumabe (21,6%), etanercepte (16,3%) e adalimumabe (4,7%). A Associação dos Portadores de Vitiligo e Psoríase do Estado de São Paulo (APVPESP) foi responsável pela representação judicial de 12,6 % dos pacientes.

Dos 42 advogados que representaram os 203 impetrantes nas 190 ações judiciais, três (7,1%) desses representados como Grupo A, entraram com 88 (46,3%) ações; quatro advogados (9,5%), Grupo B, representaram 42 ações (22,1%) e os demais (35 advogados, 83,3%), Grupos C e D entraram com um mínimo de uma ação e máximo de sete ações cada um.

Tabela 3: Características processuais das ações judiciais impetradas contra o Estado de São Paulo, 2004-2010

VARIÁVEIS	adalimumabe		efalizumabe		etanercepte		infliximabe		TOTAL	
	%	(N)	%	(N)	%	(N)	%	(N)	%	(N)
	4,7	(9)	21,6	(41)	16,3	(31)	57,4	(109)	100	(190)
Número de autores por ação										
1	11,1	(1)	95,1	(39)	93,5	(29)	100,0	(109)	93,7	(178)
2-6	88,9	(8)	4,9	(2)	6,5	(2)	0,0	(0)	6,3	(12)
Tipo de ação										
MS	88,9	(8)	48,8	(20)	58,1	(18)	61,5	(67)	59,5	(113)
RO	11,1	(1)	51,2	(21)	41,9	(13)	37,5	(41)	40,0	(76)
Civil Pública	0,0	(0)	0,0	(0)	0,0	(0)	0,9	(1)	0,5	(1)
Representação Sociedade Civil										
Não	100,0	(9)	51,2	(21)	96,8	(30)	92,7	(101)	84,7	(161)
Sim	0,0	(0)	48,8	(20)	3,2	(1)	7,3	(8)	15,3	(29)
Réu										
Estado	88,9	(8)	100,0	(41)	100,0	(31)	100,0	(109)	99,5	(189)
União	11,1	(1)	0,0	(0)	0,0	(0)	0,0	(0)	0,5	(1)
Representação Judicial										
Particular	100,0	(9)	48,8	(20)	96,8	(30)	92,7	(101)	84,2	(160)
APVPESP	0,0	(0)	48,8	(20)	3,4	(1)	2,8	(3)	12,6	(24)
MP	0,0	(0)	2,4	(1)	0,0	(0)	1,8	(2)	1,6	(3)
DP	0,0	(0)	0,0	(0)	0,0	(0)	2,8	(3)	1,6	(3)
Gratuidade de Justiça										
Sim	56,6	(5)	75,6	(31)	64,5	(20)	75,2	(82)	72,6	(138)
Não	11,1	(1)	12,2	(5)	9,7	(3)	16,5	(18)	14,2	(27)
NI	33,3	(3)	12,2	(5)	25,8	(8)	8,3	(9)	13,2	(25)
Liminar										
Sim	88,9	(8)	53,7	(22)	61,3	(19)	56,0	(61)	57,9	(110)
Não	11,1	(1)	31,7	(13)	25,8	(8)	24,4	(32)	28,4	(54)
NI	0,0	(0)	14,6	(6)	12,9	(4)	14,7	(16)	13,7	(26)
Comarca/Vara de origem da ação São Paulo/Osasco										
1-5	55,6	(5)	43,9	(18)	35,5	(11)	30,3	(33)	35,3	(67)
6-10	44,4	(4)	29,3	(12)	41,9	(13)	46,8	(51)	42,1	(80)
11-14	0,0	(0)	26,8	(11)	22,6	(7)	21,1	(23)	21,6	(41)
Osasco (1-2)	0,0	(0)	0,0	(0)	0,0	(0)	1,8	(2)	1,1	(2)
Representação judicial do(s) autor(es) - OAB										
A	88,9	(8)	48,8	(20)	0,0	(0)	55,0	(60)	46,3	(88)
B	11,1	(1)	4,9	(2)	35,5	(11)	25,7	(28)	22,1	(42)
C	0,0	(0)	39,0	(16)	22,6	(7)	4,6	(5)	14,7	(28)
D	0,0	(0)	2,4	(1)	41,9	(13)	11,9	(13)	14,2	(27)
DP	0,0	(0)	2,4	(1)	0,0	(0)	2,8	(3)	2,1	(4)
NI	0,0	(0)	2,4	(1)	0,0	(0)	0,0	(0)	0,5	(1)

MS: Mandado de Segurança; RO: Rito ordinário; DP: defensoria pública; MP: Ministério Público; APVPESP: Associação dos Portadores de Vitiligo e Psoríase do Estado de São Paulo; NI: não informado

A = corresponde a 3 advogados que tiveram de 21-35 representações na amostra;

B = corresponde a 4 advogados que tiveram de 10-13 representações na amostra

C = corresponde a 12 advogados que tiveram de 2-7 representações na amostra;

D = corresponde a 22 advogados que tiveram pelo menos uma representação por medicamento

Fonte: Elaboração própria.

Foram analisadas 189 prescrições médicas apensadas aos processos judiciais (N=190). Um dos processos não disponibilizava a prescrição para o medicamento etanercepte. Com relação à análise da adequação da prescrição médica aos preceitos legais, nenhuma prescrição atendeu àqueles estabelecidos pela Lei No. 5991/73²³ pela Resolução da Diretoria Colegiada No. 10/2001, pois faltavam dados relativos ao paciente e ao medicamento prescrito; o nome legível do paciente estava ausente em 5,3% das receitas; o nome genérico do medicamento não estava indicado em 59,8% e em 94,7%

havia ausência da forma farmacêutica entre outros itens faltantes ou incompletos e por lei obrigatórios. (Tabela 4)

Tabela 4: Análise das prescrições médicas apensadas aos processos judiciais conforme preceitos legais (Lei 5991/1973 e RDC 10/2001)

VARIÁVEIS	adalimumabe		efalizumabe		etanercepte		infiximabe		TOTAL	
	%	(N)	%	(N)	%	(N)	%	(N)	%	(N)
	4,8	(9)	21,7	(41)	15,9	(30)	57,7	(109)	100,0	(189)
Nome legível do autor (paciente)										
Não	0,0	(0)	2,4	(1)	6,7	(2)	6,4	(7)	5,3	(10)
Endereço do autor (paciente)										
Não	100,0	(9)	100	(41)	100	(30)	100	(109)	100	(189)
Nome genérico										
Não	77,8	(7)	39,0	(16)	66,7	(20)	64,2	(70)	59,8	(113)
Nome comercial										
Não	22,2	(2)	0,0	(0)	23,3	(7)	21,1	(23)	16,9	(32)
Forma farmacêutica										
Não	88,9	(8)	100,0	(41)	86,7	(26)	95,4	(104)	94,7	(179)
Concentração										
Não	44,4	(4)	58,5	(24)	13,3	(4)	19,3	(21)	28,0	(53)
Via de administração										
Não	11,1	(1)	12,2	(5)	13,3	(4)	20,2	(22)	16,9	(32)
Posologia										
Não	11,1	(1)	53,7	(22)	66,7	(20)	56,0	(61)	55,0	(104)
Duração do tratamento										
Não	77,8	(7)	85,4	(35)	90,0	(27)	89,9	(98)	88,4	(167)
Intervalo entre as aplicações										
Não	11,1	(1)	7,3	(3)	16,7	(5)	13,8	(15)	12,7	(24)
Quantidade total a ser fornecida										
Não	77,8	(7)	85,4	(35)	90,0	(27)	89,9	(98)	88,4	(167)
Nome do médico										
Não	0,0	(0)	2,4	(1)	3,3	(1)	3,7	(4)	3,2	(6)
CRM										
Não	0,0	(0)	0,0	(0)	0,0	(0)	0,9	(1)	0,5	(1)
Ilegível	0,0	(0)	7,3	(3)	16,7	(5)	11,9	(13)	11,1	(21)
Endereço do estabelecimento de saúde do médico prescriptor										
Não	0,0	(0)	4,9	(2)	3,3	(1)	10,1	(11)	7,4	(14)
Data										
Não	0,0	(0)	4,9	(2)	0,0	(0)	11,0	(12)	7,4	(14)
Ilegível	0,0	(0)	0,0	(0)	0,0	(0)	0,9	(1)	0,5	(1)

Fonte: Elaboração própria com base nos processos judiciais – CODES / SES-SP

DISCUSSÃO

Principais achados

A maioria dos processos analisados (total, n=190) não traz justificativa explícita para a prescrição do medicamento biológico nem informações sobre tratamento anterior, tempo de evolução da doença, exames complementares ou diagnósticos de acordo com a CID-10. Os demandantes estão utilizando medicamentos biológicos por períodos superiores a 13 meses, (oito pacientes [4%] utilizam o medicamento há mais de 49 meses) tempo esse que extrapola qualquer seguimento de estudo clínico de elevada qualidade, publicado até o momento^{24, 26}. Além disso, 11,3% desses referem

descontinuação do uso do medicamento biológico ou por suspeita de reação adversa ou por suspensão do próprio médico ou, ainda por decisão própria, relacionada à piora do quadro ou à falta de eficácia do medicamento biológico, apesar de 91 pacientes ainda estarem fazendo uso de tal medicamento, no momento da entrevista.

Os pacientes (n=203) com psoríase (CID L40) são, em maioria, do sexo masculino, com idades entre 19 a 59 anos, residentes na cidade de São Paulo, adquiriram o medicamento por mandado de segurança, com decisão liminar em tempo médio de 7 a 10 dias, utilizando-se da prerrogativa de gratuidade de justiça, embora fossem representados por advogados particulares e atendidos em consultórios médicos privados. Interessante destacar que embora os impetrantes tenham sido considerados de baixo poder aquisitivo, valendo-se de isenção de taxas legais, não optaram pela Defensoria Pública, serviço governamental oferecido para cidadãos de baixa renda. Três advogados privados foram os representantes jurídicos de mais de 40% dessas ações impetradas contra o estado de São Paulo.

Destaca-se que a orientação para requerer o medicamento por via judicial partiu dos médicos que fizeram o atendimento dos pacientes, (cerca de três clínicos prescreveram 80% dos medicamentos solicitados pelas demandas judiciais) e muitos dos pacientes (61,6%) jamais haviam se reunido com seus advogados, assinando procurações no próprio consultório médico. ONGs foram responsáveis por 20% das orientações para requerimento de medicamento por via judicial.

Os resultados relativos ao monitoramento clínico prestado pelo sistema de saúde complementar (privado) destes pacientes revelam que 100% consultaram seu médico uma vez no ano, mas 70,3% não haviam realizado exames laboratoriais para controle (hemograma, função hepática e renal) que detectam possíveis efeitos adversos do uso destes medicamentos biológicos conforme recomendações contidas em guias terapêuticos^{1,2}.

Limitações e pontos fortes

Viés de memória pode ter interferido nos resultados em relação a algumas das informações fornecidas pelos entrevistados, pois a maioria teve seu diagnóstico há mais de seis anos, e entre aqueles que seguem usando o medicamento biológico, o fazem há mais de 24 meses. Para contornar esse problema, parte das respostas dadas pelos pacientes foi cruzada com informações contidas na base de dados da SES e resultados

laboratoriais fornecidos pelos próprios pacientes. No Brasil, os pacientes ficam com uma cópia dos resultados dos testes laboratoriais para poderem mostrar ao médico ou até mesmo para acompanhar os resultados de evolução da doença. Durante as entrevistas, foram solicitados esses resultados aos pacientes. Os dados de utilização dos agentes biológicos foram cruzados com informações fornecidas pelos registros contidos nas farmácias onde os pacientes retiram tais medicamentos.

Considerando as limitações de um estudo observacional, os resultados deste trabalho podem desempenhar um papel importante no processo de tomada de decisão em saúde pública no Brasil. Esses achados representam os primeiros dados sobre o uso de medicamento biológico em paciente com psoríase no Brasil. Embora o Brasil pague pelo uso desses agentes aos pacientes que solicitam por via judicial para tratar psoríase, não existem dados disponíveis sobre sua segurança e efetividade para os usuários.

Além disso, representam uma valiosa informação para os dermatologistas, pois proporcionam uma imagem real da prática clínica, meta difícil de ser alcançada com um ensaio clínico controlado randomizado. A prática clínica pode representar o mundo real, porque tem pacientes mais variados, incluindo alguns que não podem ser adequadamente representados em ensaios clínicos controlados (exemplo, idosos e aqueles com muitas comorbidades). Nesta amostra além de termos um percentual elevado de pacientes com comorbidades, existem pacientes utilizando o medicamento por mais de 60 meses, o que pode fornecer informações importantes sobre as reações adversas dos agentes biológicos.

Relação com estudos prévios

Embora agentes biológicos para o tratamento de psoríase, moderada a grave, sejam considerados avanços terapêuticos com alguma efetividade e tolerabilidade em curto prazo¹, meta-análises^{27, 28} e sinopses de evidência²⁹ ainda recomendam cautela quanto à efetividade e segurança em longo prazo. Justamente por causa disso, guias terapêuticos internacionais^{2, 22, 30, 31} e mesmo o consenso brasileiro de tratamento de psoríase⁴ recomendam esse medicamento como terceira linha de tratamento seguido de monitoramento cuidadoso para identificação precoce de efeitos adversos.

Agentes biológicos diferem fortemente de fármacos convencionais. Sua grande estrutura e elevado peso molecular além de sua característica proteica não permite a administração por via oral, somente por via parenteral³². Daí as inúmeras reações no local

da aplicação, referidas pelos pacientes desta amostra. Além disso, os efeitos adversos diferem daqueles causados por compostos químicos convencionais, são efeitos muito heterogêneos^{33, 35} e aparecem depois de muitos anos da cessação do uso³⁶. Efeitos adversos encontradas com um ano de utilização incluem malignidades, infecções oportunistas por fungos, tuberculose, hipertensão entre outros agravos^{37,38}. Neste sentido, o monitoramento clínico do paciente, bem como a forma de utilização, duração, dose e recomendações ao paciente são essenciais para a redução e controle dos eventos⁶.

Por isso, quando o judiciário defere o pleito contendo prescrições médicas fora dos preceitos legais (quase 100% desta amostra) com dados faltantes relativos ao nome do paciente, CRM, data, duração do tratamento, dose, nome genérico entre outros elementos fundamentais à boa prescrição e obrigatórios segundo a legislação vigente, Lei 5991/1973²³ e a RDC 10/2001³⁹, coaduna com a irresponsabilidade dos clínicos que a elaboraram e expõe os demandantes aos riscos relacionados aos possíveis efeitos adversos (invalidez, morte), gerando consequências sanitárias (uso de leito hospitalar, tratamentos crônicos por invalidez, etc.) ao sistema de saúde, além de custos diretos e indiretos.

Deferimento de ações judiciais solicitando medicamentos biológicos para tratar psoríase fere: as recomendações da Comissão Nacional de Incorporação e Tecnologias no SUS (Conitec),⁴⁰ a Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011⁸ sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do SUS e, o Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011⁴¹, que dispõe sobre o planejamento, a assistência à saúde e a articulação interfederativa.

Talvez isso exponha a complexidade do acesso a medicamentos biológicos para tratar psoríase no Brasil. Guias terapêuticos e a Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD) recomendam o uso do biológico como terceira opção, em tratamentos em curto prazo muito bem monitorados. O Ministério da Saúde por sua vez não reconhece esses benefícios. Médicos brasileiros, mesmo aqueles que atuam no SUS (30,5%) (Tabela 1) não seguem as recomendações oficiais e prescrevem esses agentes aos pacientes com psoríase. Considerando os custos destes medicamentos e a dificuldade em adquiri-los o usuário tem a possibilidade do acesso via judicial onde dificilmente o mesmo será negado.

Há semelhança entre psoríase e o que acontece para outros agravos que também não possuem PCDT. Cada estado da União tem que criar uma política própria para a dispensação de medicamentos não contidos em listas oficiais e tem que elaborar seu

próprio protocolo clínico ou deixar que seus clínicos elejam protocolos de sociedades brasileiras ou internacionais para serem seguidos. No caso do estado de São Paulo, o serviço de fornecimento do medicamento biológico para tratar psoríase estava sendo ofertado, via cadastro no CEAF, para pedidos administrativos, mas sem o devido protocolo clínico para seguimento dos pacientes.

Esse caminho foi criado pela SES-SP, a partir do ano de 2007, com a finalidade de atender aos pedidos de medicamentos não incluídos nas listas de fornecimento público pelo Ministério da Saúde. Com a publicação da Resolução SS-54 de 11 de maio de 2012⁴², criou-se a Comissão de Farmacologia-SES-SP, que então informatizou os pedidos administrativos e avalia tecnicamente cada solicitação. No entanto, embora tais medidas tenham favorecido a gestão dos pedidos e imputado um caráter técnico à solicitação que deve ser baseada em critérios científicos de elegibilidade para uso do medicamento e tenha aumentado o número dos pedidos administrativos, as ações judiciais solicitando medicamentos biológicos não reduziram.

Essas mudanças refletem a atitude de uma Secretaria de Saúde frente a uma crescente demanda, não planejada e não prevista, dentro de um orçamento finito do sistema de saúde mesmo entendendo que tal procedimento não atende aos preceitos de integralidade do SUS. A maioria dos pacientes com psoríase busca os serviços públicos de posse de uma prescrição contendo o medicamento biológico, proveniente do sistema privado (69,5%). Isso significa que o sistema público está complementando o sistema privado. A consulta e o monitoramento estão sendo feitos pelo sistema privado e o fornecimento do medicamento, pelo sistema público. Esses resultados mostram que o cuidado ao paciente não está sendo integral nem por um sistema nem por outro e foge aos preceitos de integralidade do SUS.

O acesso a medicamentos possui diferentes dimensões, além da efetividade, da segurança e da disponibilidade dessa efetividade, neste caso, há que se examinar primeiramente a questão da necessidade. Se as indústrias farmacêuticas mantiveram comunicação frequente com mais de 50% dos pacientes, terão considerável influência sobre essa necessidade.

Está claro que a incorporação de tecnologias, entre essas os medicamentos, é elemento indispensável à qualquer sistema de saúde. Em ritmo acelerado e com preços ascendentes, a introdução de novos medicamentos, mais específicos e potentes no combate aos agravos pode contribuir com graus variados para o prolongamento da vida e

melhoria das condições de saúde das populações. No entanto, esse processo deve ser planejado e balizado por estudos robustos de evidências de benefício e segurança.

Alguns autores ^{10,43} retrataram anteriormente o deferimento de ações judiciais solicitando medicamento sem evidências científicas, o que fragiliza a assistência farmacêutica, uma vez que expõe desnecessariamente o paciente a riscos e distorce o gasto público para o financiamento de tecnologias ainda sem a devida comprovação de eficácia e segurança. Vale citar o caso do efalizumabe, aprovado para o tratamento de psoríase em 2003, tanto nos EUA como na Europa. Em 2009 sua comercialização foi suspensa por questões de segurança (três casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva), além de questões de eficácia, inferior a outros biológicos. ³⁵ No entanto, no Brasil, seu acesso se dava por meio de demandas judiciais. Neste estudo 43 pacientes (21,2%) tiveram acesso ao medicamento efalizumabe graças às ações judiciais deferidas no estado de São Paulo no período em estudo.

Implicações para a saúde pública e prática clínica

Os demandantes recorreram à via judicial para obtenção de medicamentos biológicos por dificuldades de acesso pelas vias institucionais do SUS. O acesso facilitado pela via judicial está favorecendo o uso do medicamento por tempo prolongado, por meio de prescrições não conformes, frequência elevada de efeitos adversos e monitoramento clínico inadequado. Tendo em vista a relevância do tema e a abrangência dos custos da judicialização, particularmente para o estado de São Paulo, estima-se que o seguimento de protocolos clínicos (ainda inexistentes para esse agravo) poderia ajudar a melhor delinear as perspectivas de intervenção do SUS para garantir acesso, efetividade e segurança à terapêutica adequada para PSO.

No caso de medicamentos biológicos demandados para tratar psoríase, as decisões judiciais deveriam ser emitidas somente após a indicação de perícia, a ser realizada por corpo técnico isento de conflitos de interesse. Particularmente, deveriam considerar as decisões técnicas publicadas pelo próprio Estado, as indicações clínicas do medicamento baseada em evidência e as alternativas disponíveis no SUS. Isso poderia diminuir o montante de ações judiciais solicitando tais medicamentos, sem prejuízo do acesso, pautado nos quatro fatores já apontados.

Entender a saúde pública como um sistema que assegura serviços sem a contrapartida necessária de regulação, planejamento, previsão de recursos financeiros e enfoque epidemiológico é imprudência que pode levar o sistema à insolvência. Nenhuma

política dispendiosa, garantidora de direitos que custam que implicam em obrigações positivas do Estado, poderá ser tida como absoluta, sem considerar o orçamento e outros regramentos técnicos e administrativos organizadores dos serviços públicos.

Agradecimentos

Os autores agradecem à FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, Processo No. 2009/530841), à UNISO (Universidade de Sorocaba) e à CODES-SES-SP (Coordenadoria de Demandas Judiciais do Estado da Saúde de São Paulo).

REFERÊNCIAS

- 1 Psoriasis: the assessment and management of psoriasis. National Institute for Health and Clinical Excellence - Clinical Guidelines. 2012.
- 2 Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults. SIGN. 2010.
- 3 Guideline Summary: Psoriasis: the assessment and management of psoriasis. [National Clinical Guideline Centre]. Publication 1597. 2012.
- 4 SBD. Consenso Brasileiro de Psoríase 2012. Sociedade Brasileira de Dermatologia. 2012.
- 5 British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis. British Association of Dermatologists. 2009.
- 6 BRASIL. Ministério da Saúde. Tratamento Para Psoríase Grave. Consulta Pública MS/SCTIE Nº 09 DE 15/10/2004. 2004.
- 7 BRASIL. Ministério da Saúde. CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação e Tecnologias no SUS. Medicamentos Biológicos (infiximabe, etanercepte, adalimumabe e ustequinumabe) para o tratamento da Psoríase moderada a grave Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. 2012;CONITEC-13
- 8 BRASIL. Lei 12.401, de 28 de abril de 2011, altera a Lei 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS. In: Brasília DSF, ed; 2011.
- 9 Vieira FS, Zucchi P. [Distortions to national drug policy caused by lawsuits in Brazil]. Rev Saude Publica. 2007; 41(2):214-22.
- 10 Lopes LC, Barberato-Filho S, Costa AC, Osorio-de-Castro CGS. Uso racional de medicamentos antineoplásicos e ações judiciais no Estado de São Paulo. Revista de Saúde Pública. 2010; 44:620-8.
- 11 Chieffi AL, Barata RdCB. Ações judiciais: estratégia da indústria farmacêutica para introdução de novos medicamentos. Revista de Saúde Pública. 2010; 44:421-9.
- 12 Biehl J, Amon JJ, Socal MP, Petryna A. Between the court and the clinic: lawsuits for medicines and the right to health in Brazil. Health Hum Rights. 2012;14(1):E36-52.
- 13 Chieffi AL, Barata RB. ['Judicialization' of public health policy for distribution of medicines]. Cad Saude Publica. 2009; 25(8): 1839-49.

- 14 Machado MA, Acurcio Fde A, Brandao CM, Faleiros DR, Guerra AA, Jr., Cherchiglia ML, et al. Judicialization of access to medicines in Minas Gerais state, Southeastern Brazil. *Rev Saude Publica*. 2011; 45(3):590-8.
- 15 Pepe VLE, Ventura M, Sant'ana JMB, Figueiredo TA, Souza VdRd, Simas L, et al. Caracterização de demandas judiciais de fornecimento de medicamentos "essenciais" no Estado do Rio de Janeiro, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*. 2010;26:461-71.
- 16 Pereira JR, Santos RId, Nascimento Junior JMd, Schenkel EP. Análise das demandas judiciais para o fornecimento de medicamentos pela Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina nos anos de 2003 e 2004. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2010;15:3551-60.
- 17 BORRELL C, Rodríguez-Sanz M. Aspectos metodológicos de las encuestas de salud por entrevista: aportaciones de la Encuesta de Salud de Barcelona 2006. *Rev Bras Epidemiol*. 2008;11(Supl 1): 46-57.
- 18 MONTEIRO CA, al e. Monitoramento de fatores de risco para doenças crônicas por entrevistas telefônicas. *Rev.Saúde Pública*,. 2005;39(1):47-57.
- 19 INTELIGÊNCIA GI. Coleta de dados. Diversos métodos para atender à sua demanda. Publicação em 28/04/2009. <http://www.ibope.com.br>. 2009;Acesso em 28 ju. 2011.
- 20 PESQUISAS L. Dúvidas frequentes: o que é CATI ? Disponível em <http://www.lipe.com.br>. Acesso em 28 jul. 2011. 2010.
- 21 Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: Case-based presentations and evidence-based conclusions. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011;65(1):137-74.
- 22 (SIGN). SIGN. Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults.A national clinical guideline Edinburgh (Scotland): Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). 2010 SIGN publication; no. 121:65 p.
- 23 BRASIL. Lei nº. 5.991, de 17 de dezembro de 1973. Dispõe sobre o Controle Sanitário do Comércio de Drogas, Medicamentos, Insumos Farmacêuticos e Correlatos, e dá outras Providências. Brasília, DF: Senado Federal. 1973.
- 24 Efficacy of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *DARE*. 2012.
- 25 Lucka TC, Pathirana D, Sammain A, Bachmann F, Rosumeck S, Erdmann R, et al. Efficacy of systemic therapies for moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and meta-analysis of long-term treatment. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2012;26(11):1331-44.
- 26 Rustin MHA. Long-term safety of biologics in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: review of current data. *British Journal of Dermatology*. 2012;167:3-11.
- 27 Weger W. Current status and new developments in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis with biological agents. *British Journal of Pharmacology*. 2010;160(4):810-20.
- 28 Brimhall AK, King LN, Licciardone JC, Jacobe H, Menter A. Safety and efficacy of alefacept, efalizumab, etanercept and infliximab in treating moderate to severe plaque psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol*. 2008;159(2):274-85.
- 29 NaldiL RB. Clinical Evidence Psoriasis (chronic plaque). BMJ Publishing. 2009.
- 30 Dommasch ED, Abuabara K, Shin DB, Nguyen J, Troxel AB, Gelfand JM. The risk of infection and malignancy with tumor necrosis factor antagonists in adults with psoriatic disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011;64(6):1035-50.

- 31 Smith CH, Anstey AV, Barker JNWN, Burden AD, Chalmers RJG, Chandler DA, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *British Journal of Dermatology*. 2009;161(5):987-1019.
- 32 Mazurek J, Jahnz-Rózyk K. The variety of types of adverse side-effects during treatment with biological drugs. *Int Rev Allergol Clin Immunol Family Med*. 2012;18(1):34-40.
- 33 Zemkova M, Jebavy L, Kotlarova J, Vlcek J, Meyboom RH. The spectrum and types of adverse side effects to biological immune modulators: a proposal for new classification. *Folia Biol (Praha)*. 2007;53(4):146-55.
- 34 Pichler WJ. Adverse side-effects to biological agents. *Allergy*. 2006;61(8):912-20.
- 35 Hausmann OV, Seitz M, Villiger PM, Pichler WJ. The complex clinical picture of side effects to biologicals. *Med Clin North Am*. 2010;94(4):791-804, xi-ii.
- 36 Girolomoni G, Altomare G, Ayala F, Berardesca E, Calzavara-Pinton P, Chimenti S, et al. Safety of anti-TNF α agents in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*. 2012;34(4):548-60.
- 37 Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(2):CD008794.
- 38 Sanchez-Regana M, Dilme E, Puig L, Bordas X, Carrascosa JM, Ferran M, et al. [Adverse reactions during biological therapy for psoriasis: results of a survey of the Spanish Psoriasis Group]. *Actas Dermosifiliogr*. 2010;101(2):156-63.
- 39 BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução RDC Nº 10, de 02 de janeiro de 2001. Dispõe sobre Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos. 2001.
- 40 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciências, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Medicamentos Biológicos (influximabe, etanercepte, adalimumabe e ustequimabe) para o tratamento de Psoríase moderada a grave em adultos. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC. 2012;13:1-22.
- 41 Brasil. Decreto 7.508, de 28 de junho de 2011. Regulamenta a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a organização do Sistema Único de Saúde - SUS, o planejamento da saúde, a assistência à saúde e a articulação interfederativa, e dá outras providências. In: Brasília DSF, ed; 2011.
- 42 BRASIL. Aprova, no âmbito da Pasta, estrutura e funcionamento da Comissão de Farmacologia da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, e dá outras providências. In: I PEEedSPS, ed: Diário Oficial do Estado de São Paulo; 2012 p.37.
- 43 Macedo Eld, Lopes LC, Barberato-Filho S. Análise técnica para a tomada de decisão do fornecimento de medicamentos pela via judicial. *Revista de Saúde Pública*. 2011;45:706-13.

6.2 Clinical practice and guidelines recommendations to treat psoriasis

Editorial office

Editor-in-Chief

We would be grateful if the enclosed “Clinical practice and guidelines recommendations to treat psoriasis” could be considered for publication in *BMC Clinical Pharmacology*. This material is original and it has not been previously published, nor is being considered for publication elsewhere, in either the same or another language. All authors have seen and agreed to the submitted version of the paper.

With best regards,

Sincerely,

AUTHORS

Miriam Sanches do Nascimento Silveira, MSc

Pharmaceutical Sciences Post graduate Course, University of Sorocaba, UNISO, Brazil.
miriam.silveira@prof.uniso.br

Iara Alves de Camargo MSc

Pharmaceutical Sciences Post graduate Course, University of Sorocaba, UNISO, Brazil.
Codes - Secretaria Estadual de Saúde – São Paulo
iadec@uol.com.br

Cláudia Garcia Serpa Osório-de-Castro, PhD

Núcleo de Assistência Farmacêutica, Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca -
Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz
claudia.osorio@ensp.fiocruz.br

Silvio Barberato-Filho, PhD

Pharmaceutical Sciences Post graduate Course, University of Sorocaba, UNISO, Brazil.
silvio.barberato@prof.uniso.br

Gordon Guyatt MD, MSc

Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, McMaster University, Canada.
guyatt@mcmaster.ca

Luciane Cruz Lopes, PhD

Pharmaceutical Sciences Post graduate Course, University of Sorocaba, UNISO, Brazil.
luslopes@terra.com.br

Corresponding author:

Luciane Cruz Lopes (luslopes@terra.com.br; luciane.lopes@prof.uniso.br)

Address: Rua Gomes Carneiro, 570 apto. 141

Piracicaba, SP - Brazil

13400-530

Universidade de Sorocaba - UNISO

Programa de Mestrado em Ciências Farmacêuticas

Rodovia Raposo Tavares, KM 92,5

Sorocaba, SP, Brasil CEP 18023-000

- ✓ **Financial support:** none
- ✓ **Conflict of interest:** none
- ✓ **Word count:** 5,597

CLINICAL PRACTICE AND GUIDELINES RECOMMENDATIONS TO TREAT PSORIASIS

ABSTRACT: Biological agents (adalimumab, efalizumab, etanercept, infliximab) used for the treatment of psoriasis (PSO) are associated with serious adverse events. Therapeutic Guidelines provide standards for prescription and monitoring of these drugs. In São Paulo, the access to these medicines is being done primarily through lawsuits. Data on the appropriateness of using these drugs and appropriate monitoring of these patients are uncertain. Our goal was to identify if PSO Clinical guidelines are being translated into clinical practice in patients receiving treatment as a result of lawsuits to the government. Using a descriptive cross-sectional design, we investigated adherence to PSO clinical guidelines in patients who obtained biological agents for treatment through lawsuits to the State Health Secretariat of São Paulo, Brazil, from 2004 to 2011. The main source of retrospective data was the Justice Control System Database (SCJ/SES-SP). In order to validate use of biologic agents, we've checked pharmacy records for the type of biologic dispensed and number of times the patient retrieved medication. Patient telephone interviews supplied complementary data, including time of diagnostic, comorbidity, number of consultations and follow-up visits. We've included all patients with PSO diagnostic (ICD L40) that accepted doing the interview and had used the biologic agent to treatment. Patients, whose telephone contact was with the law firm, had already died and not located after five attempts telephone contact were excluded. As recommendation from guidelines the use of biologics agents should be in patients with severe psoriasis who fail to respond to, or have a contraindication to, or are intolerant of topic therapies, phototherapy and systemic therapies including cyclosporine and methotrexate. Guidelines also recommend annual review monitoring of blood differential (complete blood cell count), liver function tests, with at least one medical consultation to check infections, malignancies, others adverse effects of biologics agents and also to evaluate the efficacy of interventions. In patients who had been using biologic agents in the previous year, we considered guideline adherence adequate when all recommendations above were met. Of the 218 patients identified in OD, 11 did not meet the eligibility criteria and 4 met the exclusion criteria. We interviewed 203 patients, 91 (44.8%) patients followed using biological medicine acquired by judicial. Most of them are male (69.5%), with private health care assistance (69.5%), between 19-59 years old (76.9%), six or more years with diagnostic of PSO (84.9%), using biologic medication for 24.0 ± 14.9 months (mean \pm sd). In this sample, 95.6% of patients

did not adhere to the compliance of the use of biological medicinal product according to recommendations of guide therapy and 9.4% of patients used as a first line of treatment such biological medication without using any other systemic agent non biological. Of the 91 (44.9%) patients followed using biological medicine, 100% were accompanied by the doctor at least once a year, and 25.2% did not undergo laboratory tests (blood count, differential count, liver function). Adequate clinical monitoring was considered in 74.8% of patients using biologics. Important differences between clinical practice and the recommendations of guidelines are evident in the sample treatment prescribed the plaintiffs biologic drugs to treat psoriasis. In addition, the clinical follow-ups are inadequate and predisposing patients to unnecessary risks beyond the misuse of public resources since there is no control over resolution and harm.

Keywords: Psoriasis. Biological. Monoclonal antibodies. Pharmaceutical assistance, Brazil.

INTRODUCTION

Psoriasis is a common, chronic inflammatory skin disease, immune-mediated that predominantly affects the skin and joints[1] with estimated population prevalence 1.5 to 3% [2]. Onset may occur at any age but peaks in the second and third decades of life. The course of the disease is characterized by relapses and remissions but the condition tends to persist throughout life. Psoriasis varies widely in their severity. The negative impact of these diseases on health-related quality of life is comparable to that of ischemic heart disease, diabetes, depression and cancer. In many instances this disability can be reduced by effective treatment. In addition, severe psoriasis is associated with an increase in the standardized mortality ratio [3].

The significant reduction in quality of life and the psychosocial disability suffered by patients underline the need for prompt, effective treatment, and long-term disease control [4, 5]. In mild psoriasis, topical treatment in primary care can be effective if used appropriately [6]. Those with moderate to severe disease often require treatment in secondary care, with phototherapy and systemic treatment [7].

The most guidelines [7-10] recommend as first-line therapy traditional topical therapies (such as corticosteroids, vitamin D and analogues, dithranol and tar preparations). Second-line therapy includes the phototherapies (broad - or narrow-band ultraviolet B light and psoralen plus UVA light [PUVA]) and systemic non-biological agents such as ciclosporin, methotrexate and acitretin. Third-line therapy refers to systemic biological therapies such as the tumour necrosis factor antagonists' adalimumab, etanercept and infliximab, and the monoclonal antibody ustekimumab that targets interleukin-12 (IL-12) and IL-23.

Conventional non-biologic systemic agents are regarded as second-line therapy for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis after topical treatments. However, long-term data have highlighted a number of safety concerns associated with their prolonged use. Biologic agents targeting specific immune mediators have emerged as an alternative treatment option for patients with moderate to-severe plaque psoriasis who are unresponsive to, or intolerant of, non-biologic systemic agents. Although several biologics have demonstrated good efficacy in short-term trials, treatment guidelines recommend them as third line therapies due to a relative lack of long-term safety data [7-10]. Widespread use of these agents in uncomplicated moderate to severe psoriasis is inappropriate and is not supported by the licensed indications for these drugs.

Most patients with moderate to severe disease achieve satisfactory disease control (i.e. significant or complete clearing of disease) in the short term with at least one of the systemic agents currently available [8]. Long-term disease control frequently requires some form of continuous therapy and consequent, predictable risks of toxicity. At present, the risks and benefits of biologic therapies relative to standard systemic therapy are largely unknown.

Due to their immunosuppressive activity, some anti-TNFs have been associated with a small increased risk of infection in patients with psoriasis [11], and studies of TNF antagonist use in other disease areas have raised concerns over a potential link to cardiovascular side-effects, malignancies, melanomas and neurological defects [11-13]. Because of this biologics agents have specific recommendations before, during and after their use. Monitoring of patients using these drugs is essential to guarantee optimal results and decrease the risk of the adverse effects [7-9, 14].

Globally, health systems fail to use evidence optimally. Gaps between evidence and decision-making occur at all levels of health care, including those of patients, health care professionals and policy-makers. The result is inefficiency and a reduction in both quantity and quality of life [15-17]. Effort must be made to improve health outcomes by using effective interventions to close the gaps in translating knowledge to practice. Increasing recognition of these gaps in translating knowledge to action has led to efforts to change behavior, practices and policy.

In Brazil patients can go to the courts to have access to expensive medication such a biologics once they are prescribed by a clinician. Court decisions may not necessarily follow optimal standards of care in terms of patients who are appropriate for use of biologics. Furthermore, once patients receive biologics through court decisions subsequent management may not be optimal.

Brazilian government has not standards for who should receive biologics to treat psoriasis and how they should be monitored. The clinicians can use Brazilian private guideline [10] or international guidelines to treat psoriasis using biologics. These clinical practices may or may not have adhered to these guidelines. Data on the appropriateness of using these biologics agents and appropriate monitoring of these patients are uncertain. The objective of this study was to evaluate when Brazilian physicians prescribed biologics and courts approved on the basis of law suits, if they were following standards for biologics administrations and its monitoring.

METHODS

It is cross-sectional, descriptive study conducted by analysis of court proceedings and interviews with patients with psoriasis who receive or have received biological medicinal product through lawsuits filed against the state of São Paulo, in the period 2004-2010.

Sources for investigation of lawsuits included legal records, dispensing pharmacy data and interviews with patients. In order to identify plaintiffs to include in the study, data from all the dispensing orders (OD) for PSO originating from these lawsuits were extracted by two researchers. We obtained from this database name, address and telephone number of plaintiffs, as well as for gender, age, healthcare provider (if public or private), type of biologic dispensed, diagnostic (ICD), exams results, prescriptions, name of physician and number of times the patient retrieved medication at the state pharmacy outlet. In order to validate use of biologic during the period of study we obtained information from the pharmacies.

Patients with psoriasis (ICD-L40), who volunteered to participate in the study, which were taken out and used biologic drug during the study period (data has been confirmed by the records of the pharmacy that supplies drugs for plaintiffs in lawsuits), localized by telephone, from legal records that were filed in fourteen sticks State Finance Department of the Capital of the State of São Paulo, filed against the state government, with a court decision favorable to authors in any instance. We excluded patients whose telephone contact was with the law firm, had already died and not found after five attempts telephone contact.

The protocol was authorized by the State Department of Health (SES-SP) and also approved by the ethics committee for clinical research August 17, 2009, with protocol number 011/2009.

For the interviews was chosen through the telephone, using technology ETAC, where a microcomputer handset with headphones, specific software management and recording for this purpose connect at the same time [18, 19]. The management software has the function to allow monitoring of interviews, avoiding inconsistencies in the application of the questionnaire and develop management related functions of the field phase of the research: automatic control to schedule interviews, track of time spent per interview / interviewer system remote listening and critical to real-time control [18].

An electronic form was developed in Microsoft Office Access based on the instrument developed for the interviews. To address the items listed in the instrument, 16

screens were designed to record the data from the interviews. The language of the questionnaire was adapted for application by telephone. The team was trained for the interviews prior to standardization of language and interview time. The questionnaire used in the interviews as a tool for data collection investigated information: the patient access to medicines for the treatment of psoriasis before the courts, the characteristics of the disease and the drug (time of diagnosis and treatment), follow-up (clinical monitoring: annual review with exams and consults) provided to this patient and the suspected adverse reactions. The instrument was previously validated by experts in dermatology and public health and is in the Appendix.

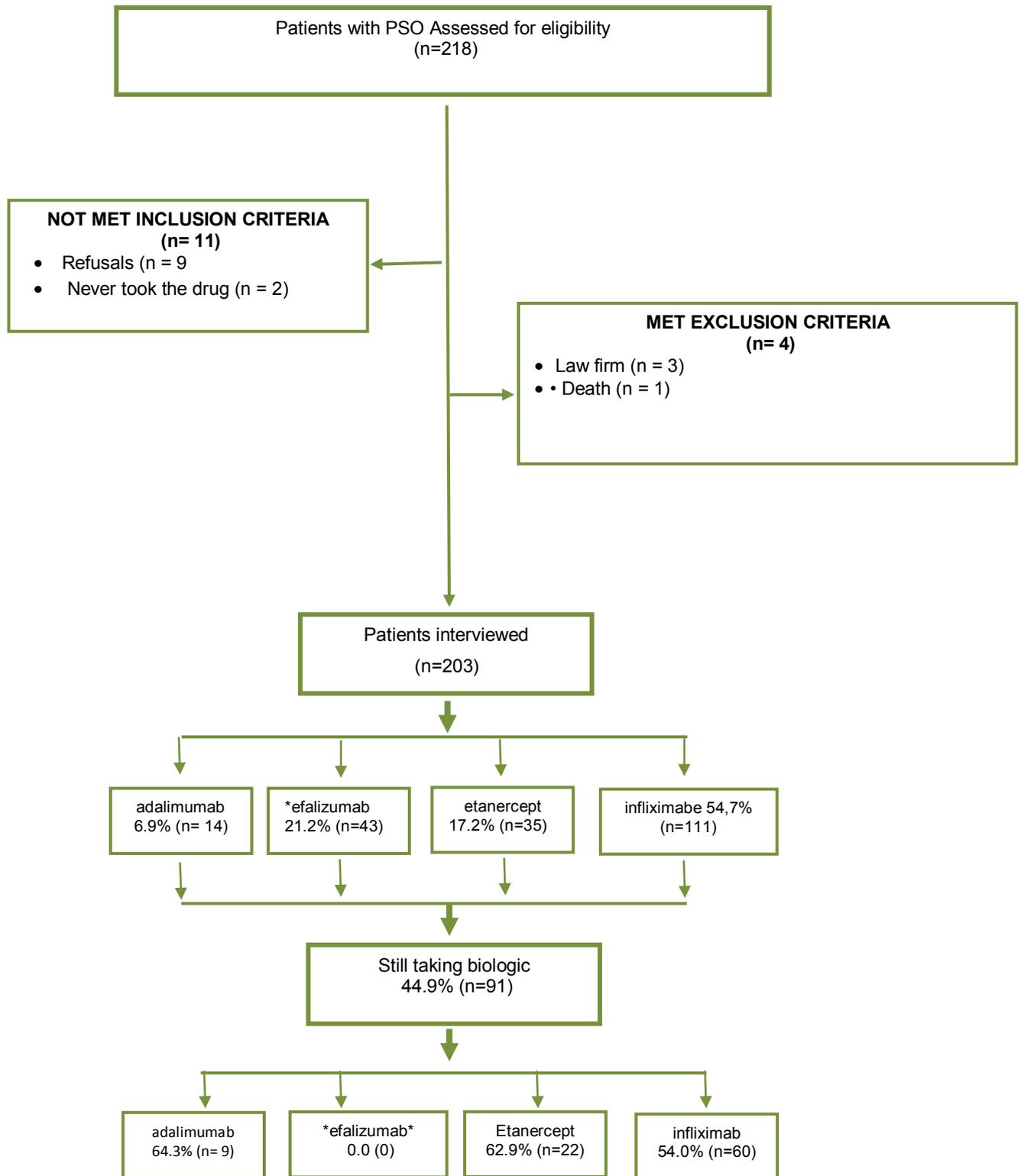
Interview data were cross-checked with data obtained from pharmacy records and legally from lawsuits for quality control of the obtained information performed by one of the researchers who did not make the collection *in loco*.

As recommendation from guidelines [6-10] the use of biologics agents should be in patients with severe psoriasis who fail to respond to, or have a contraindication to, or are intolerant of topic therapies, phototherapy and systemic therapies including cyclosporine and methotrexate. Guidelines also recommend annual review monitoring of blood differential (complete blood cell count), liver function tests, with at least one medical consultation to check infections, malignancies, others adverse effects of biologics agents and also to evaluate the efficacy of interventions. In patients who had been using biologic agents in the previous year, we considered guideline adherence adequate when all recommendations above were met.

RESULTS

The patients were found from the data of OD. We analyzed 489 OD emitted per individual with psoriasis (ICD L40-7), corresponding to 15.5% of 3,153 OD generated from lawsuits legal records (from database) to obtain biological drugs (other ICD) that have been deposited in the Public Finance Courts Capital in period 2004 to 2010. These represent 0.81% of 25,184 OD, relative to the total number of lawsuits for obtaining medicines, dietary supplements, or other health products, such as orthotics and prosthetics, and diagnostic and therapeutic procedures in the period. Of the 218 patients identified in OD, 11 did not meet the eligibility criteria and 4 met the exclusion criteria. We interviewed 203 patients, 91 (44.8%) patients followed using biological medicine acquired by judicial. (Figure 1)

Figure 1 - Flow diagram of the steps of the sample composition of plaintiff included in the study



*Removed from the market in 2009.

Source: Own elaboration

In the analysis of orders dispensation, were present the following biologic drugs: adalimumab, etanercept, infliximab, and efalizumab. The socio demographic and medical-health are described in **Table 1**.

Table 1 - Baseline characteristics of plaintiffs with PSO

	Patients N=203	%
City		
São Paulo	122	60
Others (region)	81	40
Health care		
Private	141	69.5
Sex		
Male	129	63.5
Age (years)		
19 - 59	156	76.9
≥ 60	47	23.1
mean ± sd		48.9 ± 13.7
Time of diagnostic (years)		
6 or more	177	84.9
2 - 5	25	10.2
≥ 1 year	1	0.5
Comorbidities		
No	128	63
Cardiovascular disease	26	12.8
Diabetes mellitus	12	5.9
Others	37	18.2
Time use of biologic (months)		
to 12	69	34.0
13 to 36	110	54.2
37 to 72	24	11.8
mean ± sd		24.0 ± 14.9

Sd= standard deviation

Source: Own elaboration

In this sample, 95.6% of patients did not adhere to the compliance of the use of biological medicinal product according to recommendations of guide therapy and 9.4% of patients used as a first line of treatment such biological medication without using any other systemic agent non biological. (Table 2)

Table 2 – Characteristics of the treatment of PSO and use of biologics in accordance with guidelines

	adalimumab 14 (6.9)	efalizumab 43 (21.2)	etanercept 35 (17.2)	infliximab 111 (54.7)	Total 203 (100)
Duration of use (months)					
to 12	5 (35.7)	22 (51.2)	8 (22.9)	34 (30.6)	69 (34.0)
13 to 36	4 (28.6)	20 (46.5)	23 (65.7)	63 (56.8)	110 (54.2)
37 to 72	5 (35.7)	1 (2.3)	4 (11.4)	14 (12.6)	24 (11.8)
Mean ± sd	31.4 ± 22.2	16.8 ± 10.2	26.4 ± 14.4	25.2 ± 14.6	24.0 ± 14.9
Therapies					
A Topic	1 (7.1)	6 (14.0)	6 (17.1)	21 (18.9)	34 (16.7)
B Phototherapy	2 (14.3)	25 (58.1)	14 (40.0)	34 (30.6)	75 (36.9)
Systemic agents N-biologic#					
C Neither	1 (7.1)	9 (20.9)	1 (2.9)	8 (7.2)	19 (9.4)
D 1	13 (92.9)	26 (60.5)	26 (74.3)	79 (71.2)	144 (70.9)
E 2 or more	11 (78.6)	18 (41.9)	14 (40.0)	42 (37.8)	85 (41.9)
Recommended use of the biological agents according guidelines*					
A + B + D	0 (0.0)	1 (2.3)	3 (8.6)	5 (4.5)	9 (4.4)
B + D	2 (14.3)	17 (39.5)	11 (31.4)	24 (21.6)	54 (26.6)

*[7-10]; n (%); # acitretin, methotrexate; ciclosporine; sd – standard deviation; PSO – psoriasis

Source: Own elaboration.

Of the 91 (44.9%) patients followed using biological medicine, 100% were accompanied by the doctor at least once a year, and 25.2% did not undergo laboratory tests (blood count, differential count, liver function). Adequate clinical monitoring was considered in 74.8% of patients using biologics.

Table 3: Clinical follow up and outcome judgment in patient with PSO still taking biologic agent

Outcomes	adalimumab 9 (9.9)	etanercept 22 (62.9)	infliximab 60 (54.0)	Total 91(100)
Duration use (months)				
to 12	1 (11.1)	1 (4.5)	6 (10.0)	8 (8.8)
13 to 36	3 (33.3)	17 (77.3)	42 (70.0)	62 (68.1)
37 to 72	5 (55.5)	4 (18.2)	12 (20.0)	21 (23.1)
mean ± sd	42.7 ± 14.9	32.8 ± 14.4	31.4 ± 14.2	32.8 ± 14.9
Annual Review				
A consults*	9 (100)	22 (100)	60 (100)	91(100)
B laboratorial exams**	7 (77.8)	15 (68.2)	46 (76.7)	68 (74.8)
Clinical monitoring adequate				
C A + B	7 (77.8)	15 (68.9)	46 (76.4)	68 (74.8)
Recommended use of the biological agents according guidelines*				
D#	1 (11,1)	4 (18.2)	13 (21.7)	18 (19.8)
Adherence of guideline				
C + D	1 (11,1)	2 (9.1)	11 (18.3)	14 (15.4)

*at least one annual medical consult; blood differential (complete blood cell count), liver function tests,; # use of biologic agent after treatment with topic, phototherapy and one systemic non biological agent

Source: Own elaboration.

DISCUSSION

Main Findings

Users of biologic drugs in this sample are mostly men 19-59 years of age with private health care psoriasis for more than six years diagnosed with psoriasis without comorbidities and using biological drugs between 13 and 36 months (Table 1). In this sample, almost 100% of patients did not adhere to the compliance of the use of biological medicinal product according to recommendations of guide therapy and almost 10% of patients used as a first line of treatment such biological medication without using any other systemic agent non biological (Table 2). Of the 91 (44.9%) patients followed using biological medicine, 100% were accompanied by the doctor at least once a year, and a quarter of patients did not undergo laboratory tests (blood count, differential count, liver function). Inadequate clinical monitoring was considered in 25.2% of patients using biologics. Complete adherence of guideline (consulting, lab test follow up and use of biological not as a first line) was found only in 15.4% (Table 3).

The patients in this sample show no contraindication to the use of immunosuppressive drugs (alcohol, pleural effusion, coagulopathy, uncontrolled infection, liver disease, ascites or pregnancy), as explained in Table 1. However, the prevalent comorbidities detected in these patients involve the cardiovascular system, the main contraindication to the use of biological drugs (22). Thus, it is understandable that these patients did not receive systemic or topical therapy with immunosuppressant prior to use of the biological product. Skipping steps exposes patients to the use of more potent drugs that induce to malignancies and are not indicative of rational and secure prescription.

Considering that the interview was conducted in January 2011, these patients would be starting therapy with biological medicine in 2005 or earlier, i.e. before the recommendation contained in any therapeutic guide or even before any reliable evidence of benefit. The public health in Brazil began funding these drugs without any indication of the comparative safety and effectiveness proven.

In Brazil, the public health system [20] does not recommend the use of biologics in the treatment of psoriasis, which means that treatment practices employed by physicians serving public health, its 20% (Table 1) of the total prescribers in this sample, are totally in disagreement with the official protocols despite governance pay for the use of this biological medicines regardless of whether the prescription is made in the public or private sector by means of litigation.

Strengths and limitations

Memory bias may have interfered with the results in relation to previous use of topical or systemic therapy with immunosuppressant, since over 84% of the sample of patients had their diagnosis for over six years and among those who follow using biological medicine, mean range of 42.4 - 42.7 months. However, usage data of biological medicine, time of diagnosis and laboratory test results were confirmed with data from the following databases and data provided by the patients themselves, as in Brazil, patients are left with a copy of the test results to show the doctor or even to monitor more restricted results. Usage data and other biologics were confirmed by data obtained from the pharmacy.

Observational studies can play an important role in the decision-making process. In the United States comparative effectiveness research (i.e. the direct comparison of existing health care interventions to determine which works best for which patients and which poses the greatest benefits and harms) assesses effectiveness in patients typical of day to day clinical care and therefore the focus is on 'real life' studies

rather than RCTs. Such comparative effectiveness research is being employed by the government to improve the quality of health care whilst reducing the rising costs. Both approaches have their strengths and weaknesses and it is important for decision-makers to understand these when using the evidence to inform them of the appropriate use of interventions in routine clinical practice [21]. Response to treatment in patients with psoriasis is unpredictable and often patients become resistant. This leads to individualized treatment regimes. The restrictive nature of RCTs would not necessarily highlight the outcomes that would be seen in usual clinical practice where patients are often exposed to a number of different treatment regimens before response is achieved. Also as some of the treatments are associated with potentially serious side effects, longer-term observational studies can provide important additional information to a variety of stakeholders including clinicians, payers, providers and patients when weighing up the risks and benefits of treatment.

Relation to previous work

For patients with severe psoriasis who do not respond or have a contraindication to or are intolerant to phototherapy or systemic therapy with immunosuppressant, including cyclosporine and methotrexate can be offered therapy with biologics unless contraindications present or present risk for the use of these therapies [6-9, 14].

In the past and nowadays in light of current biologic options available on the menu of systemic psoriasis therapies cost-effectiveness articles have reported that phototherapy is a safe, effective and cost-effective form of treatment for moderate-to-severe psoriasis, especially when used as home therapy even when considering emotional quality of life data by means of the Dermatology Life Quality Index (DLQI) in addition to quantitative results such as Psoriasis Area and Severity Index (PASI) PASI scores[22, 23]. The DLQI shows that the cost of phototherapy per patient to achieve an estimated DLQI is far lower than any other currently FDA-approved agent for moderate-to-severe psoriasis, including the new biologics[24].

Thus, biological drugs are considered for use as fourth line treatment of moderate to severe Pso. However, the efficacy is accompanied by serious side effects, suggesting an increase in the risk of malignancies opportunistic fungal infection, lymphoma, other malignancies in children and adolescents, as well as the risk of

worsening of psoriasis and leukemia [11-13]. The results of metanalysis. are clear in stating that you cannot need on the adverse effects for more than a year of use [25-27].

There is consensus among international therapeutic guidelines that patient monitoring using biological medicine should occur every six months by a multidisciplinary team (22). Guidelines [6, 7, 9, 14] also recommend annual review or each six months monitoring of blood differential (complete blood cell count), liver function tests, with at least one medical consultation to check infections, malignancies, others adverse effects of biologics agents and also to evaluate the efficacy of interventions. But in this sample a quarter of patients didn't have any test exam done in the previous year.

Despite the fact that psoriasis is a chronic disease and long-term treatment is a common practice, so far the data available is insufficient to draw clear and reliable conclusions about the efficacy of long-term treatments of psoriasis [25].

The analysis of long-term data on psoriasis treatment is severely limited by methodological challenges due to different trial designs and the handling of dropouts. Most of the psoriasis trials are designed as parallel-group placebo-controlled trials for 12–16 weeks. Then the trials usually become open-label with a crossover for the patients in the placebo group to active treatment and the loss of the control groups [28]. The quality of the trials and the different methodological approaches vary considerably and any conclusion on the efficacy is still very uncertain. Results derived from studies with PP analysis have been found to differ largely from those with ITT analysis and can therefore not be directly compared [25].

However, the plaintiffs are using biologics on average for a period exceeding 32.8 months (range 31-42 months) and almost 10% of this sample with periods that extend for 72 months this time that surpasses any follow-up clinical study published times.

Clinical guidelines and treatment protocols are excellent sources of evidence that support the actions and decisions treatment. Nevertheless, studies have shown that adherence to guidelines in healthcare settings usually do not happen due to many factors, involving knowledge and attitudes of medical (pressure laboratories) [29-32].

Implications

Since biologics are not included in Brazilian official guideline to treat PSO, access to this medication is made by of prescriptions coming mainly from private healthcare. Once with a prescription containing a biologic, Brazilian citizen will ask such

high cost medication to the government inputting a lawsuit against which impacts on drug costs in Brazilian public health system.

Although the last report of the health assessment technology committee (Conitec) has not recommended (1) the use of these biological drugs in the treatment of psoriasis, for lack of evidence available mainly related to the safety of these medications for chronic period judicial decisions in favor of their use requires the public health system to fund such use.

Our results suggest an important gap between clinical practice and guidelines among treatments prescribed to plaintiffs demanding medicines for PSO in São Paulo, Brazil.

While consultations are reasonably adequate, there is a lack of adherence to use biologic after topics, phototherapy and systemic non biologic therapy and also a lack of lab test follow up patient using biologic agents. The fact that there was no apparent difference between biologics regarding adherence to most of these criteria may show that practitioners either are not fully aware of safety issues, or are uncomfortable in adhering to criteria or do not agree with them (18).

The physician may not be adequately trained for care of these patients; in other areas, this has been seen to be the case (22, 29). Guideline compliance is necessary for prescription of biologic (1) the gap in adherence shows that practitioners continue to prescribe and pharmacists to dispense. The guideline, considered an important standard for good practice has been proved irrelevant, a cause for major worry. The use of unsanctioned biologics and their prescriptions as first-line, which goes against best practice standards worldwide, as well as poor patient follow-up in these cases demand intervention by health authorities and we also suggest prospective cohorts to assess resolution and collecting information about adverse reactions in these kinds of plaintiffs.

Acknowledgements

The authors thank support from FAPESP (Foundation for Research Support of the State of São Paulo), at UNISO (University of Sorocaba), and pharmacists Livia Marengo and Andressa Colombo that have helped doing part of extraction and interview of patients. We also thank CODES SES-SP (Strategic Coordination Demands of Ministry of Health of São Paulo) for the cooperation in giving us the data from the database and helping us to find the lawsuit papers in their files.

REFERENCES

- 1 Griffiths CE, JN. B: Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* 2007, 370:263-271.
- 2 Zachariae H: Prevalence of joint disease in patients with psoriasis: implications for therapy. *Am J Clin Dermatol* 2003, 4:441-447.
- 3 Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB J, DM. R: Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999, 41:401-407.
- 4 Menter A, CE. G: Current and future management of psoriasis. *Lancet* 2007, 370:272-284.
- 5 Smith CH, JNWN B: Psoriasis and its management. *BMJ Publishing* 2006, 333:380-384.
- 6 NICE: Psoriasis: the assessment and management of psoriasis. National Institute for Health and Clinical Excellence - Clinical Guidelines 2012.
- 7 SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network . Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults. A national clinical guideline. Edinburgh (Scotland): Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2010 121:65 p.
- 8 Smith CH, Anstey AV, Barker JN, Burden AD, Chalmers RJ, Chandler DA, Finlay AY, Griffiths CE, Jackson K, McHugh NJ, et al: British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *The British journal of dermatology* 2009, 161:987-1019.
- 9 Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K, Rosenbach T, Sammain A, Schlaeger M, Sebastian M, et al: S3 - Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG* 2012, 10 Suppl 2:S1-95.
- 10 SBD: Consenso Brasileiro de Psoríase 2012 - Guias de avaliação e tratamento Sociedade Brasileira de Dermatologia. – 2 ed. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Dermatologia. 2012.
- 11 Dommasch ED, Abuabara K, Shin DB, Nguyen J, Troxel AB, Gelfand JM: The risk of infection and malignancy with tumor necrosis factor antagonists in adults with psoriatic disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol* 2011, 64:1035-1050.
- 12 Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V: Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2006, 295:2275-2285.
- 13 Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, Filippini G, Skoetz N, Francis D, Lopes LC, et al: Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane database of systematic reviews* 2011:CD008794.
- 14 Papp K. at al.Canadian guidelines for the management of plaque psoriasis: overview. *Journal of cutaneous medicine and surgery* 2011, 15:210-219.
- 15 Grimshaw J, Eccles M, Lavis J, Hill S, Squires J: Knowledge translation of research findings. *Implementation Science* 2012:7-17.
- 16 Grimshaw J, Eccles M, Thomas R, MacLennan G, Ramsay C, Fraser C, Vale L: Toward evidence-based quality improvement. Evidence (and its limitations) of the effectiveness of guideline dissemination and implementation strategies 1966-1998. *Journal of general internal medicine* 2006, 21 Suppl 2:S14-20.

- 17 Grol R: Successes and failures in the implementation of evidence-based guidelines for clinical practice. *Medical care* 2001, 39:1146-54.
- 18 GRUPO: IBOPE INTELIGÊNCIA. Coleta de dados. Diversos métodos para atender à sua demanda. Publicação em 28/04/2009. <http://www.ibope.com.br>. Acesso em 28 ju. 2011. 2011.
- 19 LIPE: PESQUISAS. Dúvidas frequentes: o que é CATI ? Disponível em <http://www.lipe.com.br>. Acesso em 28 jul. 2011. 2011.
- 20 BRASIL: Ministério da Saúde. CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação e Tecnologias no SUS. Medicamentos Biológicos (infiximabe, etanercepte, adalimumabe e ustequinumabe) para o tratamento da Psoríase moderada a grave Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS 2012, CONITEC-13
- 21 Rawlins M: De Testimonio: on the Evidence for Decisions About the Use of Therapeutic Interventions. *Lancet* 2008, 20:2152-2161.
- 22 Miller DW, Feldman SR: Cost-effectiveness of moderate-to-severe psoriasis treatment. *Expert opinion on pharmacotherapy* 2006, 7:157-167.
- 23 Pearce DJ, Thomas CG, Fleischer AB, Jr., Feldman SR: The cost of psoriasis therapies: considerations for therapy selection. *Dermatology nursing / Dermatology Nurses' Association* 2004, 16:421-428, 432.
- 24 Staidle JP, Dabade TS, Feldman SR: A pharmacoeconomic analysis of severe psoriasis therapy: a review of treatment choices and cost efficiency. *Expert opinion on pharmacotherapy* 2011, 12:2041-2054.
- 25 Lucka TC, Pathirana D, Sammain A, Bachmann F, Rosumeck S, Erdmann R, Schmitt J, Orawa H, Rzany B, Nast A: Efficacy of systemic therapies for moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and meta-analysis of long-term treatment. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2012, 26:1331-1344.
- 26 Schmitt J, Zhang Z, Wozel G, Meurer M, Kirch W: Efficacy and tolerability of biologic and nonbiologic systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *The British journal of dermatology* 2008, 159:513-526.
- 27 Naldi L, Razny B: Psoriasis (chronic plaque). *Clinical evidence* 2009, 1706:1-109.
- 28 Papoutsaki M, Talamonti M, Giunta A, Costanzo A, Ruzzetti M, Teoli M, Chimenti S: The impact of methodological approaches for presenting long-term clinical data on estimates of efficacy in psoriasis illustrated by three-year treatment data on infliximab. *Dermatology* 2010, 221 Suppl 1:43-47.
- 29 Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud PA, Rubin HR: Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1999, 282:1458-1465.
- 30 Watkins C, Harvey I, Carthy P, Moore L, Robinson E, Brawn R: Attitudes and behaviour of general practitioners and their prescribing costs: a national cross sectional survey. *Quality & safety in health care* 2003, 12:29-34.
- 31 Watkins C, Timm A, Gooberman-Hill R, Harvey I, Haines A, Donovan J: Factors affecting feasibility and acceptability of a practice-based educational intervention to support evidence-based prescribing: a qualitative study. *Family practice* 2004, 21:661-669.
- 32 Brand C, Landgren F, Hutchinson A, Jones C, Macgregor L, Campbell D: Clinical practice guidelines: barriers to durability after effective early implementation. *Internal medicine journal* 2005, 35:162-169.

6.3 Adverse reactions associated to biologics for psoriasis in São Paulo, Brazil

Editorial office

Editor-in-Chief

We would be grateful if the enclosed “Adverse reactions associated to biologics for psoriasis in São Paulo, Brazil”, could be considered for publication in _____

This material is original and it has not been previously published, nor it is being considered for publication elsewhere, in either the same or another language. All authors have seen and agreed to the submitted version of the paper.

With best regards,

Sincerely,

Authors and affiliation:**Miriam Sanches do Nascimento Silveira, MSc**

Pharmaceutical Sciences Post graduate Course, University of Sorocaba, UNISO , Brazil.
miriam.silveira@prof.uniso.br

Iara Alves de Camargo MSc

Pharmaceutical Sciences Post graduate Course, University of Sorocaba, UNISO , Brazil.
Codes - Secretaria Estadual de Saúde – São Paulo
iadec@uol.com.br

Tatiana Chama

Fiocruz – BH
tatianachama@cpqrr.fiocruz.br

Claudia Garcia Serpa Osorio-de-Castro, PhD

Center for Pharmaceutical Care, Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca -
Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz
claudia.osorio@ensp.fiocruz.br

Silvio Barberato-Filho, PhD

Pharmaceutical Sciences Post graduate Course, University of Sorocaba, UNISO , Brazil.
silvio.barberato@prof.uniso.br

Fernando de Sá Del Fiol, PhD

Pharmaceutical Sciences Post graduate Course, University of Sorocaba, UNISO , Brazil
fernando.fiol@prof.uniso.br

Gordon Guyatt MD, MSc

Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, McMaster University, Canada.
guyatt@mcmaster.ca

Mayara Costa de Camargo

Student nursing course, University of Sorocaba, UNISO, Brazil
mah-camargo@hotmail.com

Luciane Cruz Lopes, PhD

Pharmaceutical Sciences Post graduate Course, University of Sorocaba, UNISO , Brazil.
luslopes@terra.com.br

Corresponding author:

Luciane Cruz Lopes (luslopes@terra.com.br; luciane.lobes@prof.uniso.br)
Rua Gomes Carneiro, 570, apto. 141
Piracicaba, SP
13400-530

Universidade de Sorocaba - UNISO

Programa de Mestrado em Ciências Farmacêuticas
Rodovia Raposo Tavares, KM 92,5
Sorocaba, SP, Brasil
18023-000

ADVERSE REACTIONS ASSOCIATED TO BIOLOGICS FOR PSORIASIS IN SÃO PAULO, BRAZIL

ABSTRACT: Biological agents (adalimumab, efalizumab, etanercept, infliximab) used for the treatment of psoriasis (PSO) are associated with serious adverse effects. In São Paulo, the access to these medicines is being done primarily through lawsuits. Data on safety of these drugs on the patients are uncertain. Our goal is to detect frequency and severity of adverse effect of use biologic agents in patients receiving treatment as a result of lawsuits against the government. The study followed a descriptive cross-sectional design. Sources for investigation of lawsuits included legal records, dispensing pharmacy data and interviews with patients. Patients with psoriasis (ICD-L40) who used biologic drug during the study period, have been identified through research in legal records and pharmacy database, and were then contacted by telephone. Two safety endpoints were abstracted for patients who received at least one dose of the study drug. The first was the number of patients who experienced one or more adverse events related with biological agents (ADRs). The second safety endpoint abstracted was the number of patients who experienced one or more serious adverse reactions (SAEs). Of the 218 patients identified in OD, 11 did not meet the inclusion criteria and 4 met the exclusion criteria, we interviewed 203 patients. Fifty percent (n=111) was taking infliximab, 21.2% (n=43) efalizumab, 17.2% (n=35) etanercept and 6.9% (n=14) adalimumab. Forty percent of the patients experienced one or more adverse events related with biological agents (3.5 events/patients) and almost 90% of them experienced one or more SAE (2.6 events/patient). The number of patients who experienced one or more serious adverse reactions was 57 (2.0 serious events/patients). No significant influence of age, public health care, adequate clinical follow up or using biologic according to guidelines in the risk of ADR was found, although trends were discernible. The risk of ADR was increased when patients are male, with polimedication, with more comorbidity (one or more) and during the first 12 months of biologic use. Overall, biologic agents were associated with significantly higher rates of total adverse reactions, withdrawals due to adverse events and serious adverse events. On this basis, careful monitoring to avoid the potential onset of the listed of ADRs and SAEs appears recommendable, especially in the first months of therapy.

Keyword: Adverse reaction. Biologic. Psoriasis

INTRODUCTION

Psoriasis is a common, chronic inflammatory skin disease, immune-mediated that predominantly affects the skin and joints (1) with estimated population prevalence 1.5 to 3% (2). Plaque-type psoriasis, the most common phenotype of psoriasis, may significantly affect the patients' quality of life. It constitutes a heavy economic burden and may be a risk factor for psychiatric morbidity and cardiovascular disease (3, 4).

Localized, limited disease can usually be managed satisfactorily with topical agents. Those with moderate to severe disease often require systemic treatment (5). Phototherapy and traditional 'standard' systemic therapies (methotrexate, acitretin and cyclosporine), while often effective (6).

Systemic therapy of psoriasis also can include the administration of a newer group of biologic compounds. Biologic therapies for psoriasis utilize molecules designed to block specific molecular steps important in the pathogenesis of psoriasis and now comprise a number of treatment options for patients with severe disease (7).

Currently available biological therapies for the treatment of psoriasis can be classified into three categories: the T-cell modulating agent, alefacept; the tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) blockers (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab and infliximab); and the inhibitor of interleukin (IL)-12 and IL-23, ustekinumab (8). The first clinical study on these agents for plaque-type psoriasis dates back to 2001 (9). TNF α plays a key role in the pathogenesis of psoriasis, as this molecule induces the maturation of Langerhan's and dendritic cells, promotes the migration of leucocytes, and enhances the synthesis of other pro inflammatory cytokines(10).

The efficacy in short term use of biological agents in the treatment of psoriasis is supported by the results of recent meta-analyses from randomized control trials (11-13). Most patients with moderate to severe disease achieve satisfactory disease control (i.e. significant or complete clearing of disease) in the short term with at least one of the systemic agents currently available (5). Long-term disease control frequently requires some form of continuous therapy and consequent, predictable risks of toxicity. However, some concerns about the long-term safety of these drugs exist (14-20).

In biological therapy, the safety aspect in administration of biological drugs is of key importance for the treated patient (14, 20). Adverse effects, which may occur in the course of biological therapy, are classified and clinically manifested quite differently vs. the

adverse effects of chemically produced drugs. Literature data shows that adverse side-effects to these drugs are very heterogeneous (15, 21). Several of the adverse events of interest are thought to be definitely linked to exposure to the biologics. These include infusion reactions, an increased risk of infections including fungal infections, and tuberculosis reactivation. For several of these adverse events, biological rationale exists. The majority of cases appeared between one month and one year after initiation of the therapy with the biological agent and also years after cessation of the therapy (21).

There are growing numbers of reports of the paradoxical induction of autoimmune processes, overwhelmingly associated with biological agents. Autoimmune diseases secondary to biological therapies, including a wide variety of both systemic like: lupus, vasculitis, sarcoidosis and antiphospholipid syndrome (19, 20). There are also organ specific autoimmune processes (interstitial lung disease, uveitis, optic neuritis, peripheral neuropathies, multiple sclerosis and autoimmune hepatitis) (22). Most probably due to immune disorders, there are numerous infections because TNF α is essential for the control of the intracellular infections like tuberculosis or listeriosis by stimulation of macrophage function. Common infections as well as various opportunistic infections, such as tuberculosis, atypical mycobacteriosis, listeriosis, histoplasmosis, aspergillosis, pneumocystosis or legionellosis can occur during anti-TNF α treatment (21). The linkage to other adverse events such as congestive heart failure and cancers is not as strong. Most of adverse effect might be unknown and appear after many years from drug withdrawal. It makes clear the monitoring of them seems essential (5, 23).

The safety of biological drugs comes from different populations with specific conditions (rheumatoid arthritis (24), ankylosing spondylitis (25), inflammatory bowel disease (26), and other autoimmune disease) investigated in randomized controlled trials. RCT include a small number of patients and were performed in selected patient populations, with some trials excluding elderly patients or patients with common comorbidities (7, 14).

We believe that most adverse events from medications are dependent of the underlying diagnoses, for which the medication is being used. The different comorbidity profile and drug history of patients with psoriasis compared with patients with other autoimmune disease suggest some caution should be exercised in extending data (14, 27).

We recognize that since some of the adverse effects of interest are rare but severe, and occur during long-term use of biologics, and observational studies could fully address

our question. Widespread use of these agents in uncomplicated moderate to severe psoriasis is inappropriate and is not supported by the licensed indications for these drugs. We performed observational study to detect adverse effects of biological agents in patients with psoriasis that have been using these agents for at least to 6 months. The objective of this study is to report short- and long-term safety data on biologics, in the context of real-world practice. Data are analyzed from the perspective of individual patients. Special attention has been paid to patient characteristics and also therapy characteristics that may have influenced the response.

METHODS

Design and Setting

The study followed a descriptive cross-sectional design to investigate adverse drug reactions occurring in plaintiffs who had demanded biologics (adalimumab, efalizumab, etanercept, infliximab) for treatment of psoriasis to the State Health Secretariat of São Paulo, Brazil, from 2004 to 2011.

Definitions

The definition of ADRs from the Uppsala Monitoring Center of the World Health Organization was used for this study. An ADR is considered any response to a medicine or medicinal product which is “noxious and unintended, and which occurs in doses normally used in humans for the prophylaxis, diagnosis, or therapy of disease or for the modification of physiological function”(28). Therefore, ADRs that resulted from drug errors, therapeutic failures, intentional or accidental poisoning, drug abuse, or noncompliance were excluded from this study.

Data Sources

Sources for investigation of lawsuits included legal records, dispensing pharmacy data and interviews with patients. In order to identify plaintiffs to include in the study, data from all the dispensing orders (OD) for PSO originating from these lawsuits were extracted by two researchers. We obtained from this database name, address and telephone number of plaintiffs, as well as for gender, age, healthcare provider (if public or private), type of biologic dispensed, diagnostic (ICD- L40), exams results, prescriptions and name/area of physician. The number of times the patient retrieved medication at the state

pharmacy outlet was cross-checked in order to validate use of biologics during the study period.

Eligibility Criteria of Population of Study

Patients with psoriasis (ICD-L40), who volunteered to participate in the study, who used biologic during the study period (data has been confirmed by the records of the pharmacy that supplies drugs for plaintiffs in lawsuits), who could be localized by telephone after being selected from legal records that were filed in State Finance Department of the Capital of the State of São Paulo, with a court decision favorable to authors in all instances. We excluded patients whose telephone contact was with the law firm; those who had already died, and those who were not found after five telephone contact attempts.

Data Collection

For the interviews, it was chosen to be through the telephone, using ETAC technology, where a microcomputer handset with headphones, specific software management and recording for this purpose were connected at the same time (29, 30). The management software has the function to allow monitoring of interviews, avoiding inconsistencies in the application of the questionnaire and developing management related functions of the field phase of the research: automatic control to schedule interviews, track of time spent per interview / interviewer system remote listening and critical to real-time control (29).

An electronic form was developed in Microsoft Office Access based on the instrument developed for the interviews. To address the items listed in the instrument, 16 screens were designed to record the data from the interviews. The language of the questionnaire was adapted for application by telephone. The team was trained as interviewer prior to standardization of language and interview time. Five interviewers were trained in order to standardize procedures and perform the interviews. A pilot study with ten randomly selected PSO patients approached at a large São Paulo specialized state pharmacy outlet where biologics are dispensed was conducted in order to adjust data collection instruments.

The questionnaire used in the interviews as a tool for data collection investigated information: the patient access to medicines for the treatment of psoriasis before the

courts, the characteristics of the disease and the drug (time of diagnosis and treatment), follow-up (clinical monitoring: annual review with exams and consults) provided to this patient and the suspected adverse reactions. The instrument was previously validated by experts in dermatology and public health and is in the Appendix.

Interview data were cross-checked with data obtained from pharmacy records and legally from lawsuits for quality control of the obtained information performed by one of the researchers who did not make the collection *in loco*.

ADR reporting

Two safety endpoints were abstracted for patients who received at least one dose of the study drug. The first was the number of patients who experienced one or more adverse events related with biological agents (ADRs). The second safety endpoint abstracted was the number of patients who experienced one or more serious adverse reactions (SAEs). A SAE was defined under the same code as 'any untoward medical occurrence that at any dose results in death; is life-threatening; requires inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization; creates persistent or significant disability/incapacity, or a congenital anomaly/birth defect' (31).

Rate of ADR related to biologics use was calculated as percentage of the population treated. Data on the reported ADRs were evaluated to understand the pattern of the ADRs with respect to its onset nature of the reactions (system or organ affected), the biologics involved, causality (32) and severity (31). Causality was estimated from the Naranjo algorithm (32) and ADRs were ranked in three different categories (defined, probable, and possible). ADRs ranked as defined and probable were count as ADRs related by biologic agent. ADRs ranked as possible were classified as adverse event.

Potential ADRs were identified by two independent reviewers. Neither the definite category nor the grading of severity was considered since patients were interviewed over the telephone. In case of disagreement the case was referred to a third reviewer for final scoring.

Predisposing Factors

The following groups of variables describe as predisposing factors to the occurrence of ADRs (1) sociodemographics: gender, age; (2) health conditions: duration of PSO (years); (3) comorbidities (neither, one, two or more); (4) polypharmacy (two or more

drugs used concomitant biologic agents); (5) health system characteristics: private or public health care insurance; (6) quality of the relationship between physician and patient (frequencies of physician-patient dialogue about the risks of the treatment); (7) contraindication of biologic use [absolute: chronic infections, tuberculosis, cardiac insufficiency (NYHA class III/IV); important relative: severe liver disease demyelinating diseases; malignancy (with the exception of basal cell carcinoma) and lymphoproliferative diseases or history of such disease, autoimmune diseases and vaccine with live vaccine]; (8) use of biologic agent according recommendation from guidelines (recommendations uniformly endorsed by every guideline (5, 23, 33-35) specified that biologics should only be used in patients with severe psoriasis who had failed to respond to, have a contraindication to, or are intolerant of topical therapies, phototherapy and systemic therapies including cyclosporine and methotrexate); and (9) clinical follow up according guideline recommendations (guidelines (5, 23, 33-35) uniformly recommend at least one annual patient review to check infections, malignancies, others adverse effects of biologics agents and also to evaluate the efficacy of interventions).

Statistical Analysis

A descriptive analysis was carried out (e.g. mean, median, SD, minimum and maximum values, frequencies and proportions). The study population was classified into patients with and without ADRs. The presence of predisposing factors for the reaction was analyzed by logistic regression analysis. The Odds ratio (OR) and 95% CI was calculate for all predisposing factor to ADRs.

Ethical Considerations

Each patient gave informed consent, individually recorded. The study protocol was registered and approved by the University Ethics in Research Committee (#011/2009) and interview forms and methods subsequently submitted and also approved (#031/2010).

RESULTS

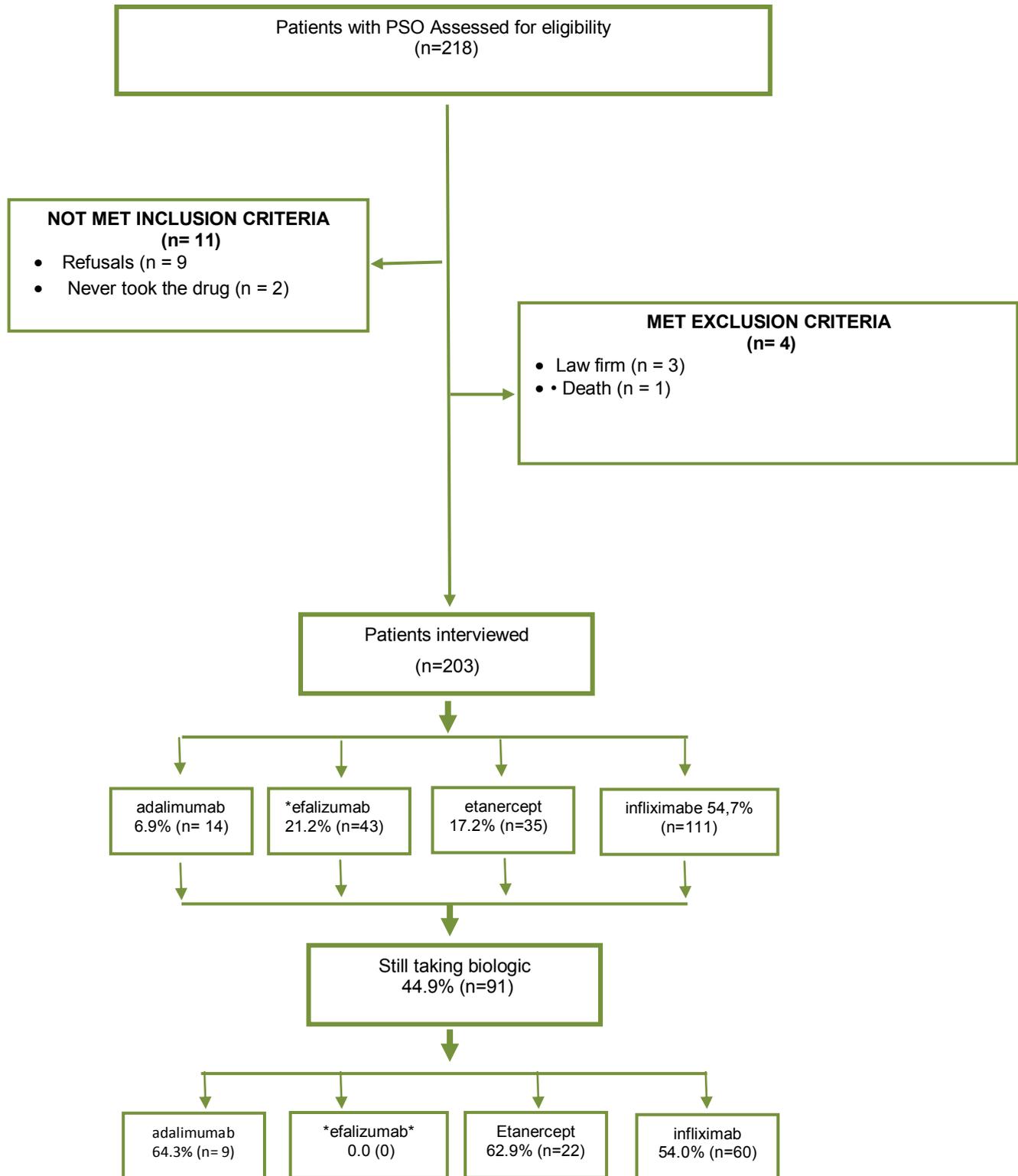
Of the 218 patients identified in OD, 11 did not meet the inclusion criteria and 4 met the exclusion criteria. We interviewed 203 patients, 91 (44.8%) patients followed using biological medicine acquired by judicial. (Figure 1)

Table 1 shows the characteristics of population of study and predisposing factors of ADR. Sex and duration of treatment with biologic (more than 25 months) are the only predisposing factors that decrease significant the odds ratio to ADR, male versus female [OR= 0.40 (95%IC 0.22-0.72), $p<0.003$] and [OR = 0.48 (95%IC 0.24 – 0.95), $p<0.05$] respectively. Comorbidities (more than one) and polimedication (two or more medication concomitant) increase risk of ADR, OR =5.82 (95%IC 3.1-10.87), $p<0.0001$) and OR=2.92, (95% IC 1.14-7.51, $p<0.04$) respectively.

Safety primary and secondary outcome are shown in Table 2. Forty percent of patients (n=84) experienced one or more adverse events related with biological agents with 3.5 events per patient. Almost 70% of patient with at least one ADR experienced one serious adverse event (2.7 events/patient). We didn't find SAE that creates persistent or significant disability/incapacity, or a congenital anomaly/birth defect and death.

Although patients treated with adalimumab didn't have infections, malignancies and allergic reaction, 50% had serious adverse reactions and 21.4% withdraw due to ADRs. The most frequent SAE (35.6%) was inpatient hospitalization for all treatment.

Figure 1 - Flow diagram of the steps of the sample composition of plaintiff included in the study



**Removed from the market in 2009.*

Source: Own elaboration

Table 1 - Characteristics of population of study and predisposing factor of ADR

Característica	RAM*	N-RAM	OR 95% IC	P value
Patients n (%)	84 (41.4)	119 (58.6)	-	
Sex				
Male (n= 129)	43(33.3)	86 (66.7)	0.40 (0.22 – 0.72)	0.003
Age				
19- 59 (n= 156)	62 (39.7)	94 (60.2)	1.00	-
60 or more (n= 47)	22 (46.8)	25 (53.2)	0.74 (0.39 – 1.44)	0.48
mean ± DP	50.3 ± 13.9	47.9 ± 14.1		-
Diagnostic of PSO (months)				
≤ 23 months (n= 1)	1 (100.0)	0	-	-
24 - 60 months (n= 25)	13 (52.0)	12 (48.0)	1.00	-
More than 72 (n= 177)	70 (39.5)	107 (60.4)	1.65 (0.71 – 3.84)	0.33
Comorbidity				
Neither	34 (26.4)	95 (73.6)	1.00	-
1 or more	50 (67.6)	24 (32.4)	5.82 (3.1-10.87)	0.0001
Comorbidity type				
Cardiovascular (n=46)	29 (63.0)	17 (37.0)	-	-
Skeletal muscle (n=9)	9 (100.0)	0	-	-
Metabolic (n=35)	24 (68.6)	11 (31.4)	-	-
Respiratory (n= 9)	5 (55.5)	4 (44.5)	-	-
Neurologic/psychology (n=4)	4 (100.0)	0	-	-
Malignancies (n=2)	2 (100.0)	0	-	-
Dermatologic (n=2)	1 (50.0)	1 (50.0)	-	-
Others (n=12)	6 (50.0)	6 (50.0)	-	-
Biologic drug use				
adalimumab (n= 14)	8 (57.1)	6 (42.9)	1,25 (0.36-4.39)	0.96
efalizumab (n= 43)	19 (44.2)	24 (55.8)	0.75 (0.30-1.80)	0.68
etanercept (n=35)	18 (51.4)	17 (48.6)	1.00	-
infliximab (n=111)	39 (35.1)	72 (64.9)	0.51 (0.23-1.10)	0.12
Duration of treatment with biologic (months)				
to 12 (n=69)	34 (49.3)	35 (50.7)	1,00	-
13-24 (n=62)	27 (43.5)	35 (56.5)	0.79 (0.39 – 1.58)	0.63
more 25 (n=72)	23 (31.9)	49 (68.1)	0.48 (0.24 – 0.95)	0.05
mean ± dp	21.2 ± 14.8	25.8 ± 15.7	-	-
Health care				
Private versus Public	63 (44.7)	78 (55.3)	1.57 (0.85 – 2.93)	0.19
Patient was guided about risk of medication				
Yes	13 (37.1)	22 (62.9)	0.80 (0.38 – 1.71)	0.71
Patient contraindication of biologic use				
Yes	5 (45.4)	6 (54.5)	1.19 (0.35 – 4.04)	0.97
Concomitant use of drugs with biologic agents				
Neither (n= 123)	46 (37.4)	77 (62.6)	1.00	-
1 (n= 58)	24 (41.4)	34 (58.6)	1.18 (0.62-2.23)	0.98
Polimедication* (n= 22)	14 (63.6)	8 (36.4)	2,92 (1.14 – 7.51)	0.04
Concomitant used drugs				
metrotexate (n=24)	9 (37.5)	15 (62.5)	-	-
ciclosporin (n=2)	2 (100.0)	0	-	-
corticoids (n=10)	7 (70.0)	3 (30.0)	-	-
Others (n=44)	20 (45.5)	24 (54.5)	-	-
Use of biologic agent according guidelines #				
Yes	61 (42.4)	83 (57.6)	1.15 (0.61 – 2.13)	0.77
Clinical follow up adequate				
Yes	23 (42.6)	31 (57.4)	1.07 (0.57-2.01)	0.96

* two or more medicines together

use of biologic should be the third option of treatment as recommended uniformly from guidelines . (5, 23, 33-35)

Source: Own elaboration.

Table 2 – Primary and secondary outcomes

	Adalimumab (n=14)		Efalizumab (n=43)		etanercept (n=35)		Infliximab (n=111)		TOTAL (203)	
	Patient	Event	Patient	Event	Patients	Events	Patients	Event	Patients	Event
Any event adverse* n (%)	9 (64.3)	25	20 (46.5)	71	18(51.4)	69	40 (36.0)	141	87 (41.9)	306
Adverse event related with biologic agent**	8 (57.1)	23	19 (44.2)	69	18 (34.2)	69	39 (35.1)	138	84 (40.6)	299
<i>Administration site reactions</i>	4 (28.6)	4	6 (14.0)	6	9 (25.7)	9	7 (6.3)	7	20 (23.8)	26
<i>Cardiovascular</i>	3 (21.4)	3	6 (14.0)	6	5 (14.3)	6	5 (4.5)	5	13 (15.5)	20
<i>Metabolic</i>	2 (14.3)	2	6 (14.0)	6	3 (8.6)	3	8 (7.2)	9	13 (15.5)	20
<i>Infections</i>	0	0	2 (4.7)	2	2 (5.7)	2	3 (2.7)	3	5 (6.0)	7
<i>Malignancies</i>	0	0	0	0	0	0	2 (1.8)	3	2(2.4)	3
<i>Allergic reaction</i>	0	0	0	0	0	0	2 (1.8)	2	2 (2.4)	2
<i>Others</i>	3 (21.4)	3	13 (30.2)	15	7 (20.0)	16	20 (18.0)	35	30 (35.7)	69
Withdraw due ADRs	3 (21.4)	-	0	-	2 (5.7)	-	16 (14.4)	-	21 (25.0)	-
SAE	7 (87.5)	11	18 (94.7)	34	15 (83.3)	33	35 (89.7)	74	57 (67.9)	152
<i>Inpatient hospitalization</i>	7 (100)	11	18 (41.9)	34	15 (100)	27	35 (100)	60	57 (100)	132
<i>Prolongation of existing hospitalization</i>	0	0	0	0	1 (6.7)	6	2 (5.7)	3	3 (5.3)	9
<i>Life-threatening</i>	0	0	0	0	0	0	6 (40.0)	11	6 (15.8)	11

*- ADR ranked as possible; ** ADR ranked as definite or probable; SAE – serious adverse reactions

Source: Own elaboration.

DISCUSSION

Main Findings

Users of biologic drugs in this sample are mostly men 19-59 years of age with private health care psoriasis for more than six years diagnosed with psoriasis without comorbidities and using biological drugs in mean 24 months. Fifty percent (n=111) were taking infliximab, 21.2% (n=43) efalizumab, 17.2% (n=35) etanercept and 6.9% (n=14) adalimumab. No significant influence of age, time of diagnostic of PSO, private health care assistance, information about the risk, contraindication of biologic use, use of biologic according to guidelines and adequate clinical follow up in the risk of ADR was found, although trends were discernible. Risks of ADR increased when patients were male, had polimedication, more comorbidity (one or more) and were taking the medication for less than 12 months.

Forty percent of patients had one or more ADR (3.5 events/patients) and almost 70% of them had serious adverse events (2.7 serious events/patients). The prevalence of ADR was administration site reactions and a quarter of patients withdrew due ADRs. Fifty percent of total population taking adalimumab had inpatient hospitalization due to ADR. If we compare adalimumab (57.1%) versus infliximab (35.1%) the risk to provoke ADR is OR = 3.44 (95%IC 1.10 – 10.74), $p < 0.05$).

Strengths and limitations

Memory bias may have interfered with the results in relation to some adverse reactions. Also the measure of outcome was not blinded; information bias could explain part of the increased risks in the exposed groups. To minimize this effect, we used a clear-cut definition of SAEs that was reinforced by the researchers' training, during the interview. Some adverse effects are unforgettable mainly when patients go to the hospital, prolong hospitalization or provoke administration site reactions or mainly when the patients stop taking medicine because of them.

We recognize that since some of the adverse effects of interest are rare but severe, and occur during long-term use of biologics, and observational studies could fully address our question. Most of patients in this study were taking the biologic for 24 months, and more than 10% of patients had been using the biologic for more than 37 months.

The safety of anti-TNF α drugs in patients with psoriasis has been investigated in randomized controlled trials and registry studies. However, these generally included a small number of patients and were performed in selected patient populations, with some trials excluding elderly patients or patients with common comorbidities (14). Clinical practice could represent the real world because it has more varied patients, including some who might not be adequately represented in RCTs (elderly and with a lot comorbidities). Overall, the risk-benefit ratio in the real world setting could be worse than in RCTs. In our study we had 23.1% of populations with more than 60 years of age and almost 30% with one or more comorbidities.

Data from observational studies, even with all the inherent methodological limitations, do represent a valuable source of information for dermatologists, as they provide the clinician with a close picture of clinical practice, a goal that is difficult to achieve with experimental trials (36).

We would like to highlight other important aspect. These data represent the first data about ADR of biologic in patient with psoriasis in Brazil. In Brazil, the use of biologics agent is supported by public health system in patient that got them from lawsuit against the government. The government is paying the medicines but it does not have control over safety or effectiveness.

One limitation of our study is we do not know the balance between the risk and effectiveness of use these biologic agents in that population to make better judgment about their use.

Relation to previous work

Biological agents differ markedly from conventional drugs. Its large structure and high molecular weight protein as well as its characteristic do not permit oral administration, only by parenteral route (21). Hence the numerous reactions at the injection site, reported by patients in this sample. In addition, adverse effects caused by compounds differ from conventional chemical effects are very heterogeneous (22, 37) and appear many years after the cessation of use (36). Adverse effects found with one year of use include malignancies, opportunistic fungal infections, tuberculosis, hypertension and other serious (15).

In clinical trials of < 12 months duration, etanercept and adalimumab appeared to show a lower risk of adverse events compared with infliximab (13, 38) prompting

guidelines to recommend etanercept and adalimumab above infliximab as first line biologic therapy (39). Based on registry data, etanercept may be associated with a lower risk of tuberculosis and herpes zoster than adalimumab and infliximab(40). In our study we have got different results, adalimumab and etanercept provoke more ADRs than infliximab.

Overall, in the short term biologics were associated with significantly higher rates of total adverse reactions, withdrawals due to adverse events and TB reactivation (15).

In this study those risks were not identified. Our data shows a tendency to decreasing risks for long term than for short term use.

Implications

The introduction of targeted biologic therapies for psoriatic disease has changed the management of psoriasis. However, the introduction of anti-TNF α agents in daily practice has raised new safety concerns due to the particular mechanisms of action of these molecules and the overall limited clinical experience so far. Overall, biologic agents were associated with significantly higher rates of total adverse reactions, withdrawals due to adverse events and serious adverse events. On this basis, careful monitoring to avoid the potential onset of the listed of ADRs and SAEs appears recommendable, especially in the first months of therapy.

Treatment goals should be kept simple and individualized for each patient, based on concomitant comorbidities, potential adverse effects, quality of life, drug history, feasibility of follow-up and patient preferences.

Acknowledgements

The authors thank the support from FAPESP (Foundation for Research Support of the State of São Paulo, Process number 2009/530841) at UNISO (University of Sorocaba), and pharmaceuticals Livia Marengo and Andressa Colombo that have helped doing part of extraction and interview of patients. We also thank CODES SES-SP (Strategic Coordination Demands of Ministry of Health of São Paulo) for the cooperation in giving us the data from the database and helping us finding the lawsuit papers in their files.

REFERENCES

1. Griffiths CE, JN. B. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* 2007;370(9583):263-71.
2. Zachariae H. Prevalence of joint disease in patients with psoriasis: implications for therapy. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4:441-7.
3. Rapp SR FS, Exum ML, Fleischer AB Jr, Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:401-7.
4. Schmid-Ott G, Malewski P, Kreiselmaier I, U. M. Psychosocial consequences of psoriasis - an empirical study of disease burden in 3753 affected people. *Hautarzt*. 2005;56:466-72.
5. NICE. Psoriasis: the assessment and management of psoriasis. National Institute for Health and Clinical Excellence - Clinical Guidelines. 2012.
6. Naldi L RB. Clinical Evidence Psoriasis (chronic plaque). BMJ Publishing. 2009.
7. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: Case-based presentations and evidence-based conclusions. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011;65(1):137-74.
8. Weger W. Current status and new developments in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis with biological agents. *British Journal of Pharmacology*. 2010;160(4):810-20.
9. Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD, Dooley LT, Baker DG, Gottlieb AB. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. *Lancet*. 2001;357(9271):1842-7.
10. Murdaca G, Colombo BM, Cagnati P, Gulli R, Spano F, Puppo F. Update upon efficacy and safety of TNF-alpha inhibitors. *Expert Opin Drug Saf*. 2012;11(1):1-5.
11. Reich K, Burden AD, Eaton JN, Hawkins NS. Efficacy of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *British Journal of Dermatology*. 2012;166(1):179-88.
12. Biologic and Nonbiologic Systemic Agents and Phototherapy for Treatment of Chronic Plaque Psoriasis. AHRQ - Comparative Effectiveness Review. 2012.
13. Brimhall AK, King LN, Licciardone JC, Jacobe H, Menter A. Safety and efficacy of alefacept, efalizumab, etanercept and infliximab in treating moderate to severe plaque psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol*. 2008;159(2):274-85.
14. Girolomoni G, Altomare G, Ayala F, Berardesca E, Calzavara-Pinton P, Chimenti S, et al. Safety of anti-TNF α agents in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*. 2012;34(4):548-60.
15. Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(2):CD008794.
16. Mariette X, Matucci-Cerinic M, Pavelka K, Taylor P, van Vollenhoven R, Heatley R, et al. Malignancies associated with tumour necrosis factor inhibitors

- in registries and prospective observational studies: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(11):1895-904.
17. Lucka TC, Pathirana D, Sammain A, Bachmann F, Rosumeck S, Erdmann R, et al. Efficacy of systemic therapies for moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and meta-analysis of long-term treatment. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2012;26(11):1331-44.
 18. Garcia-Doval I, et al. Risk of Serious Adverse Events Associated With Biologic and Nonbiologic Psoriasis Systemic Therapy. *Arch Dermatol.* 2012;148(4):463-70.
 19. J. PW. Adverse side-effects to biological agents. *Allergy.* 2006;61(8):912-20.
 20. Lee S.J, A. K. Adverse reactions to biologic agents: Focus on autoimmune disease therapies. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116:900-5.
 21. Mazurek J, Jahnz-Różyk K. The variety of types of adverse side-effects during treatment with biological drugs. *Int. Rev. Allergol. Clin. Immunol. Family Med.* 2012;18(1):34-40.
 22. Hausmann O.V., Seitz M., Villiger P.M., et al. The complex clinical picture of side effects to biologicals. *Med. Clin. North Am* 2010;94:791-804.
 23. SIGN. Scottish Intercollegiate Guidelines Network . Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults. A national clinical guideline. Edinburgh (Scotland): Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). 2010 121:65 p.
 24. Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(4):CD007848.
 25. Zochling J, Maxwell L, Beardmore J, Boonen A. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews: John Wiley & Sons, Ltd;* 2005.
 26. Behm BW, Bickston SJ. Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(1):CD006893.
 27. Driessen RJ, Boezeman JB, van de Kerkhof PC, de Jong EM. Three-year registry data on biological treatment for psoriasis: the influence of patient characteristics on treatment outcome. *Br J Dermatol.* 2009;160(3):670-5.
 28. OMS. Safety of medicines. A guide to detecting and reporting adverse drug reactions. Ginebra, Organización Mundial de la Salud (WHO/EDM/QSM/2002.2). 2002.
 29. GRUPO. IBOPE INTELIGÊNCIA. Coleta de dados. Diversos métodos para atender à sua demanda. Publicação em 28/04/2009. <http://www.ibope.com.br>. Acesso em 28 ju. 2011. 2011.
 30. LIPE. PESQUISAS. Dúvidas frequentes: o que é CATI ? Disponível em <http://www.lipe.com.br>. Acesso em 28 jul. 2011. 2011.
 31. International Conference on Harmonisation: clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting: E2A. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2B/Step4/E2B_R2__Guideline.pdf. Accessed July 03, 2013.
 32. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30(2):239-45.

33. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K, et al. S3 - Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2012;10 Suppl 2:S1-95.
34. SBD. Consenso Brasileiro de Psoríase 2012 - Guias de avaliação e tratamento Sociedade Brasileira de Dermatologia. – 2 ed. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Dermatologia. 2012.
35. Smith CH, Anstey AV, Barker JN, Burden AD, Chalmers RJ, Chandler DA, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol.* 2009;161(5):987-1019.
36. Silverman SL. From randomized controlled trials to observational studies. *Am J Med.* 2009;122:114-20.
37. Pichler WJ. Adverse side-effects to biological agents. *Allergy.* 2006;61(8):912-20.
38. Schmitt J, Zhang Z, Wozel G, Meurer M, Kirch W. Efficacy and tolerability of biologic and nonbiologic systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol.* 2008;159(3):513-26.
39. Smith CH, Anstey AV, Barker JNWN, Burden AD, Chalmers RJG, Chandler DA, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *British Journal of Dermatology.* 2009;161(5):987-1019.
40. Rustin MHA. Long-term safety of biologics in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: review of current data. *British Journal of Dermatology.* 2012;167:3-11.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As ações judiciais foram impetradas contra a SES-SP solicitando os medicamentos biológicos adalimumabe, efalizumabe, etanercepte e infliximabe, para tratamento de psoríase (CID-10), no período de 2004 a 2010. Cinquenta por cento (n = 111) dos pacientes estavam tomando infliximabe, 21,2% (n = 43) efalizumabe, 17,2% (n = 35) etanercepte e 6,9% (n = 14) adalimumabe. Os pacientes, na maioria, eram do sexo masculino, entre 19 a 59 anos de idade, residentes em São Paulo, com diagnóstico de psoríase há mais de seis anos. Receberam assistência médica do serviço privado e fizeram uso do medicamento biológico por 24 meses (em média), porém, oito desses pacientes utilizavam o medicamento há mais de 49 meses, tempo esse que contraria qualquer seguimento de estudo clínico de qualidade.

A maioria das demandas analisadas não traz justificativa explícita para a prescrição do medicamento biológico, nem informações sobre tratamento anterior, tempo de evolução da doença, exames complementares ou diagnósticos em acordo com a CID-10. A maior parte dos pacientes adquiriu o medicamento por mandado de segurança, com decisão liminar em tempo médio de 7 a 10 dias, utilizando-se da prerrogativa de gratuidade de justiça. Não optaram pela Defensoria Pública, sendo representados por advogados particulares. Três advogados privados foram os representantes jurídicos de mais de 40% dessas ações impetradas contra o estado de São Paulo.

A orientação para requerer o medicamento por via judicial partiu dos médicos que fizeram o atendimento dos pacientes, e muitos desses pacientes jamais haviam se reunido com seus advogados, assinando procurações no próprio consultório médico. ONGs foram responsáveis por 20% das orientações para requerimento de medicamento por via judicial. As indústrias farmacêuticas mantiveram comunicação frequente com mais de 50% dos pacientes, e podem ter tido considerável influência sobre a necessidade de uso de tais agentes biológicos.

As prescrições médicas contidas nos pleitos estavam em desacordo com os preceitos legais (quase 100% da amostra) com dados faltantes relativos ao nome do paciente, CRM do médico, data, duração do tratamento, dose, nome genérico do produto, entre outros elementos fundamentais à boa prescrição e obrigatórios, segundo a legislação vigente, Lei 5991/1973 (BRASIL, 1973) e a RDC 10/2001 (BRASIL, 2001).

Quase 100% dos pacientes relacionados para este estudo não aderem à conformidade de uso do medicamento biológico de acordo com as recomendações de guias e diretrizes terapêuticas e quase 10% deles utilizaram o medicamento biológico como primeira linha de tratamento, sem a utilização de qualquer outro agente sistêmico não biológico. Dos 91 pacientes (44,9%), que seguiram usando o agente biológico, 100% foram acompanhados pelo médico pelo menos uma vez por ano, e 25% dos pacientes não foram submetidos a exames laboratoriais (hemograma, contagem diferencial, função hepática). Monitorização clínica foi considerada inadequada em 25,2% dos pacientes em uso desses produtos. A adesão completa aos guias terapêuticos e diretrizes clínicas (consultas anuais, exame laboratorial e uso do biológico como terceira opção) foi encontrada somente em 15,4% dos casos.

Os pacientes, nesta amostra, não apresentam qualquer contraindicação ao uso de DMARD-NBIO (álcool, derrame pleural, a coagulopatia, infecção não controlada, hepatopatias ou gravidez). No entanto, dentre as comorbidades prevalentes nesses pacientes estão as que envolvem o sistema cardiovascular, principal contraindicação ao uso de medicamentos biológicos. Assim, não é compreensível que esses pacientes não tenham recebido terapia sistêmica com DMARD-NBIO ou tópica antes do uso do produto biológico. Pular etapas no tratamento e expor pacientes ao uso de medicamentos mais potentes com importantes riscos é indicativo de prescrição não racional e insegura.

Em geral, os medicamentos biológicos foram associados a altas taxas de reações adversas, que resultaram na descontinuação do tratamento por suspensão do próprio médico, ou por decisão própria do paciente. Quarenta por cento dos pacientes tiveram um ou mais RAM (3,5 eventos / paciente) e quase 70% deles apresentaram eventos adversos graves (2,7 graves eventos / paciente). O tipo de RAM prevalente foi reações no local de administração. Um quarto dos pacientes que experienciaram RAM cessaram o uso do agente. Cinquenta por cento do total da população tomando adalimumabe sofreu internação hospitalar provocada por RAM.

Não houve influência significativa sobre o risco de RAM relacionado à idade, ao tempo de diagnóstico de PSO, à assistência privada à saúde, às informações sobre os riscos, a contraindicação do uso biológico, ao uso de biológicos de acordo com as recomendações de diretrizes clínicas e ao acompanhamento clínico adequado, embora as tendências fossem discerníveis. No entanto, o risco de RAM foi

aumentado significativamente quando os pacientes eram do sexo masculino, eram polimedicados, apresentavam mais comorbidade e estavam no início da terapia (até 12 meses de uso do agente biológico).

Viés de memória pode ter interferido nos resultados em relação a algumas das informações fornecidas pelos entrevistados, pois a maioria teve seu diagnóstico há mais de seis anos, e os que seguem usando o medicamento biológico, o fazem há mais de 24 meses. Para contornar esse problema, parte das respostas dadas pelos pacientes foi cruzada com informações contidas na base de dados da SES e nos registros contidos nas farmácias onde os pacientes retiravam tais medicamentos.

Considerando as limitações de um estudo observacional, os resultados deste trabalho podem desempenhar um papel importante no processo de tomada de decisão em saúde pública no Brasil. Esses achados retratam os primeiros dados sobre o uso de medicamento biológico em paciente com psoríase no Brasil reunidos num só estudo. Embora o Estado pague pelo uso desses agentes aos pacientes que os solicitam por via judicial para tratar psoríase, não existem dados disponíveis sobre sua segurança e efetividade para os usuários. Além disso, os resultados obtidos neste estudo representam uma valiosa informação para os dermatologistas, pois proporcionam uma imagem real da prática clínica.

Deferimento de ações judiciais solicitando medicamentos biológicos para tratar psoríase fere as recomendações da Comissão Nacional de Incorporação e Tecnologias no SUS (CONITEC) (BRASIL, 2012), assim como a Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011 (BRASIL, 2011) sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do SUS e o Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011 (BRASIL, 2011) que dispõe sobre o planejamento, a assistência à saúde e a articulação interfederativa.

Este contexto atual expõe a complexidade do acesso a medicamentos biológicos para tratar psoríase no Brasil. Guias terapêuticos e a Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD) recomendam o uso do biológico como terceira opção, em tratamentos em curto prazo muito bem monitorados. O Ministério da Saúde, por sua vez, não reconhece os benefícios. Médicos brasileiros, mesmo aqueles que atuam no SUS (30,5%) (Tabela 1) não seguem as recomendações oficiais e prescrevem esses agentes aos pacientes com psoríase. Considerando os custos dos medicamentos e a

dificuldade em adquiri-los, o usuário tem a possibilidade do acesso via judicial, que dificilmente lhe será negado.

Há semelhança entre psoríase e o que acontece em outros agravos que também não possuem PCDT. Cada estado da União tem que criar uma política própria para a dispensação de medicamentos não contidos em listas oficiais e tem que elaborar seu próprio protocolo clínico ou deixar que seus clínicos elejam protocolos de sociedades brasileiras ou internacionais para serem seguidos. No caso do estado de São Paulo, o serviço de fornecimento do medicamento biológico para tratar psoríase estava sendo ofertado, via cadastro no CEAF, para pedidos administrativos, sem o devido protocolo clínico para seguimento dos pacientes.

Esse caminho foi criado pela SES-SP, a partir do ano de 2007, com a finalidade de atender aos pedidos de medicamentos não incluídos nas listas de fornecimento público pelo Ministério da Saúde. Até maio de 2012, os pacientes deveriam retirar os formulários apropriados para a solicitação dos medicamentos nos Departamentos Regionais de Saúde (DRS) ou farmácias especializadas cadastradas na SES-SP, solicitar ao seu médico o preenchimento dos mesmos e levar novamente a esses locais para a solicitação. Os pedidos eram analisados e, com bases em recomendações de especialistas (Comitê Técnico Assessor) e pareceres técnicos, eram autorizados ou não, e o cadastro das demandas individuais era realizado para fornecimento pelo tempo solicitado.

Com a publicação da Resolução SS-54 de 11 de maio de 2012 (São Paulo, 2012), criou-se a Comissão de Farmacologia-SES-SP que então informatizou os pedidos administrativos atribuindo essa tarefa principalmente ao médico prescritor. Dessa forma, atualmente, as solicitações são enviadas diretamente à SES-SP e a comissão de farmacologia as avalia. No entanto, embora tais medidas tenham favorecido a gestão dos pedidos e imputado um caráter técnico à solicitação que deve ser baseada em critérios científicos de elegibilidade para uso do medicamento e tenha aumentado o número dos pedidos administrativos, as ações judiciais solicitando medicamentos biológicos não reduziram.

Essas mudanças refletem a atitude de uma Secretaria de Saúde frente a uma crescente demanda, não planejada e não prevista, dentro de um orçamento finito do sistema de saúde, mesmo entendendo que tal procedimento não atende aos preceitos de integralidade do SUS. A maioria dos pacientes com psoríase busca os serviços

públicos de posse de uma prescrição contendo o medicamento biológico, prescrição essa proveniente do sistema privado (69,5%). Isso significa que o sistema público está complementando o sistema privado. A consulta e o monitoramento estão sendo feitos pelo sistema privado e o fornecimento do medicamento, pelo sistema público. Esses resultados mostram que o cuidado ao paciente não está sendo integral nem por um sistema, nem por outro e foge aos preceitos de integralidade do SUS.

No estado de São Paulo, entre 2004 e 2006, os fármacos adalimumabe e etanercepte, somaram o valor aproximado de 111,2 milhões de reais para atendimento exclusivo de ações judiciais, o que mostra o impacto econômico desses medicamentos sobre o sistema público de saúde.

Os demandantes recorreram à via judicial para obtenção de medicamentos biológicos por dificuldades de acesso pelas vias institucionais do SUS. O acesso facilitado pela via judicial está favorecendo o uso do medicamento por tempo prolongado, por meio de prescrições não conformes, frequência elevada de efeitos adversos e monitoramento clínico inadequado. Tendo em vista a relevância do tema e a abrangência dos custos da judicialização, particularmente para o estado de São Paulo, estima-se que o seguimento de protocolos clínicos (ainda inexistentes para esse agravo) poderia ajudar a melhor delinear as perspectivas de intervenção do SUS para garantir acesso, efetividade e segurança à terapêutica adequada para PSO.

No caso de medicamentos biológicos demandados para tratar psoríase, as decisões judiciais deveriam ser emitidas somente após a indicação de perícia, a ser realizada por corpo técnico isento de conflitos de interesse. Particularmente, deveriam considerar as decisões técnicas publicadas pelo próprio Estado, as indicações clínicas do medicamento baseada em evidência e as alternativas disponíveis no SUS. Isso poderia diminuir o montante de ações judiciais solicitando tais medicamentos, sem prejuízo do acesso, pautado nos quatro fatores já apontados.

Entender a saúde pública como um sistema que assegura serviços sem a contrapartida necessária de regulação, planejamento, previsão de recursos financeiros e enfoque epidemiológico é imprudência que pode levar o sistema à insolvência. Nenhuma política dispendiosa, garantidora de direitos que custam que implicam em obrigações positivas do Estado, poderá ser tida como absoluta, sem considerar o orçamento e outros regramentos técnicos e administrativos organizadores dos serviços públicos.

REFERÊNCIAS

- ASHCROFT, D. M. et al. Clinical measures of disease severity and outcome in psoriasis: a critical appraisal of their quality. **Br J Dermatol**, v. 141, n. 2, p. 185-191, Aug. 1999.
- BAUGH, J. A.; BUCALA, R. Mechanisms for modulating TNF alpha in immune and inflammatory disease. **Curr Opin Drug Discov Devel**, v. 4, n. 5, p. 635-650, Sep. 2001.
- BEHM B.W.; Bickston S. J. Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease. **Cochrane Database Syst Rev**. 2008(1):CD006893.
- BIEHL, J. et al. Between the court and the clinic: lawsuits for medicines and the right to health in Brazil. **Health Hum Rights**, v. 14, n. 1, p. E36-52, 2012.
- BIOLOGIC AND NONBIOLOGIC SYSTEMIC AGENTS and Phototherapy for Treatment of Chronic Plaque Psoriasis. **AHRQ - Comparative Effectiveness Review**, 2012.
- BONGARTZ T., SUTTON A.J., SWEETING M.J., BUCHAN I., MATTESON E.L., MONTORI V.. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. **JAMA : the journal of the American Medical Association** 2006, 295:2275-2285.
- BORRELL, C.; RODRÍGUEZ-SANZ, M. Aspectos metodológicos de las encuestas de salud por entrevista: aportaciones de la Encuesta de Salud de Barcelona 2006. **Rev Bras Epidemiol**, v. 11, n. 1, p. 46-57, 2008.
- BRAND C., Landgren F., Hutchinson A., Jones C., Macgregor L., Campbell D.: Clinical practice guidelines: barriers to durability after effective early implementation. **Internal medicine journal** 2005, 35:162-169.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Resolução RDC Nº 10, de 02 de janeiro de 2001**. Dispõe sobre Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos. Disponível em: <<http://www.interfarma.org.br/site2/images/Site%20Interfarma/Informacoesdosetor/RE/Registro/2001/RDC%2010-01regulamento%20tecnico%20para%20generico.pdf>>. Acesso em: 20 maio 2013.
- BRASIL. Casa Civil. **Decreto 7.508, de 28 de junho de 2011**. Regulamenta a Lei no 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a organização do Sistema Único de Saúde - SUS, o planejamento da saúde, a assistência à saúde e a articulação interfederativa, e dá outras providências. Brasília, DF, 2011.
- BRASIL. Casa Civil. **Lei Federal nº. 9.787, de 10 de fevereiro de 1999**. Altera a Lei nº. 6.360, de 26 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. Brasília, DF: DOU, 11 fev. 1999.
- BRASIL. Congresso Nacional. **Lei 12.401, de 28 de abril de 2011**. Altera a Lei 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a

incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS. BRASÍLIA, DF, 2011.

BRASIL. Congresso Nacional. **Lei nº. 8.080, de 19 de setembro de 1990**. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. BRASÍLIA, DF, 1990.

BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação e Tecnologias no SUS (CONITEC). Medicamentos biológicos (infliximabe, etanercepte, adalimumabe e ustequinumabe) para o tratamento da psoríase moderada a grave. **Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS**. CONITEC 13. p. 2, 2012

BRASIL. Ministério da Saúde. Tratamento para psoríase grave. **Consulta Pública MS/SCTIE**, n. 09 de 15 out. 2004.

BRASIL. Senado Federal. **Lei nº. 5.991, de 17 de dezembro de 1973**. Dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, e dá outras providências. Brasília, DF, 1973.

BRIMHALL A.K., KING L.N., LICCIARDONE J.C., JACOB E H., MENTER A. Safety and efficacy of alefacept, efalizumab, etanercept and infliximab in treating moderate to severe plaque psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol*. 2008;159(2):274-85.

BRITISH ASSOCIATION OF DERMATOLOGISTS' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol*. 2009 Nov; 161(5): 987-1019.

CABANA M.D., RAND C.S., POWE N.R., WU A.W., WILSON M.H., ABOUD P.A., RUBIN H.R.: Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. **JAMA : the journal of the American Medical Association** 1999, 282:1458-1465.

CALABRESE, L. H.; ZEIN, N. Biologic agents and liver toxicity: an added concern or therapeutic opportunity? **Nat Clin Pract Rheumatol**, v. 3, n. 8, p. 422-423, Aug. 2007.

CANADIAN. Psoriasis Guidelines Committee. **Canadian Guidelines for the Management of Plaque Psoriasis, 2009**. Disponível em: <<http://www.dermatology.ca/psoriasisguidelines>>. Acesso em: 20 maio 2013.

CASTILHOS, W. **O impacto do câncer no SUS**. Rio de Janeiro: Agência FAPESP, 2007. Disponível em: <<http://agencia.fapesp.br/8104>>. Acesso em: 20 maio 2013.

CASTRO, L. L. C. (Org.) **Fundamentos de Farmacoepidemiologia**. Campo Grande, MS: Grupo de pesquisa em uso racional de medicamentos (GRUPURAM), n. 180, 2001.

CHAUDHARI U., ROMANO P., MULCAHY L.D., DOOLEY L.T., BAKER D.G., GOTTLIEB A.B. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. **Lancet**, 2001;357(9271):1842-7.

- CHIEFFI, A. L.; BARATA, R. C. B. Ações judiciais: estratégia da indústria farmacêutica para introdução de novos medicamentos. **Revista de Saúde Pública**, v. 44, p. 421-429, 2010.
- CHIEFFI, A. L.; BARATA, R. C. B. Judicialização da política pública de assistência farmacêutica e equidade. **Cadernos de Saúde Pública**. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública, v.25, n.8, (ago. 2009), p.1839-1849
- CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA (Brasil). **Resolução n. 1931, de 24 de setembro de 2009**. Aprova o código de ética médica. DOU. 24 set 2009; (183, seção I): 90-2. Retificações em: DOU. 13 out 2009; (195, seção I): 173. Disponível em: <http://www.portalmedico.org.br/resolucoes/CFM/2009/1931_2009.htm> Acesso em: 02 fev. 2013.
- DI LERNIA, V.; ALBERTINI, G. Is antitumor necrosis factor therapy combined with ultraviolet B phototherapy safe? **Br J Dermatol**, v. 162, n. 5, p. 1147-1148, May 2010.
- DOMMASCH E.D., ABUABARA K., SHIN D.B., NGUYEN J., TROXEL A.B., GELFAND J.M.. The risk of infection and malignancy with tumor necrosis factor antagonists in adults with psoriatic disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Journal of the American Academy of Dermatology**. 2011;64(6):1035-50
- DRIESSEN R.J., BOEZEMAN J.B., VAN DE KERKHOF P.C., DE JONG E.M. Three-year registry data on biological treatment for psoriasis: the influence of patient characteristics on treatment outcome. **Br J Dermatol**. 2009;160(3):670-5.
- EKELUND, M. et al. A higher score on the dermatology life quality index, being on systemic treatment and having a diagnosis of psoriatic arthritis is associated with increased costs in patients with plaque psoriasis. **Acta Derm Venereol**, Apr 19 2013.
- FIGUEIREDO, T. A.; PEPE, V. L. E.; OSORIO-DE-CASTRO, C. G. S. Um enfoque sanitário sobre a demanda judicial de medicamentos. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, v. 20, p. 101-118, 2010.
- GAMBICHLER, T.; TIGGES, C.; SCOLA, N. Etanercept plus narrowband ultraviolet B phototherapy of psoriasis is more effective than etanercept monotherapy at 6 weeks. **Br J Dermatol**, v. 164, p. 1383-1386, 2011.
- GARCIA-DOVAL I. et al. Risk of Serious Adverse Events Associated With Biologic and Nonbiologic Psoriasis Systemic Therapy. **Arch Dermatol**. 2012;148(4):463-70
- GELFAND, J. M. et al. Determinants of quality of life in patients with psoriasis: a study from the US population. **J Am Acad Dermatol**, v. 51, n. 5, p. 704-708, Nov 2004.
- GELFAND, J. M. et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. **JAMA**, v. 296, n. 14, p. 1735-1741, Oct. 11 2006.
- GIROLOMONI, G. et al. Safety of anti-TNF α agents in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. **Immunopharmacology and Immunotoxicology**, v. 34, n. 4, p. 548-560, Aug 08 2012.
- GRIFFITHS C.E; JN., B. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. **Lancet**, v. 370, n. 9583, p. 263-271, 2007.

- GRIFFITHS, C. E. et al. A systematic review of treatments for severe psoriasis. **Health Technol Assess**, v. 4, n. 40, p. 1-125, 2000.
- GRIMSHAW J., ECCLES M., LAVIS J., HILL S., SQUIRES J. Knowledge translation of research findings. *Implementation Science*, 2012:7-17.
- GRIMSHAW J., ECCLES M., THOMAS R., MACLENNAN G., RAMSAY C., FRASER C., VALE L. Toward evidence-based quality improvement. Evidence (and its limitations) of the effectiveness of guideline dissemination and implementation strategies 1966-1998. *Journal of general internal medicine* 2006, 21 Suppl 2:S14-20.
- GROL R. Successes and failures in the implementation of evidence-based guidelines for clinical practice. *Medical care* 2001, 39:II46-54.
- GRUPO IBOPE INTELIGÊNCIA. Coleta de dados. Diversos métodos para atender à sua demanda. Publicação em 28/04/2009. Disponível em: <http://www.ibope.com.br/pt-br/conhecimento/artigospapers/Documents/ABEP_paper.pdf>. Acesso em: 28 jun. 2011.
- GUIDELINE SUMMARY: Psoriasis: the assessment and management of psoriasis. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). **Clinical Guidelines**, Publication 1597; 2013
- GUYATT G, C. J. C. D. et al. Evidence-based medicine: a new approach to teaching the practice of medicine. **JAMA**, v. 268, n. 17, p. 2420-2425, 1992.
- HAUSMANN O.V., SEITZ M., VILLIGER P.M., PICHLER W.J.. The complex clinical picture of side effects to biologicals. **Med Clin North Am.** 2010;94(4):791-804, xi-ii.
- INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION: clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting: E2A. Disponível em: <http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2B/Step4/E2B_R2_Guideline.pdf>. Acesso em: 03 jul. 2013.
- JACOBSON, C. C.; KIMBALL, A. B. Rethinking the psoriasis area and severity index: the impact of area should be increased. **Br J Dermatol**, v. 151, n. 2, p. 381-387, Aug. 2004.
- LEE S.J, A. K. Adverse reactions to biologic agents: Focus on autoimmune disease therapies. **J Allergy Clin Immunol.** 2005;116:900-5
- LIPE PESQUISAS. **Dúvidas frequentes**: o que é CATI? Disponível em: <www.lipe.com.br/parcerias.shtml>. Acesso em: 28 jul. 2011.
- LOPES, L. C. et al. Uso racional de medicamentos antineoplásicos e ações judiciais no estado de São Paulo. **Revista de Saúde Pública**, v. 44, p. 620-628, 2010.
- LUCKA, T. C. et al. Efficacy of systemic therapies for moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and meta-analysis of long-term treatment. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 26, n. 11, p. 1331-1344, 2012.
- MACEDO, E. I. D.; LOPES, L. C.; BARBERATO-FILHO, S. Análise técnica para a tomada de decisão do fornecimento de medicamentos pela via judicial. **Revista de Saúde Pública**, v. 45, p. 706-713, 2011.

- MACHADO, F. R. D. S.; DAIN, S. A audiência pública da saúde: questões para a judicialização e para a gestão de saúde no Brasil. **Revista de Administração Pública**, v. 46, p. 1017-1036, 2012.
- MACHADO, M. A. D. Á. et al. Judicialização do acesso a medicamentos no Estado de Minas Gerais, Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 45, p. 590-598, 2011.
- MARGOLIS, D. et al. The risk of malignancy associated with psoriasis. **Arch Dermatol**, v. 137, n. 6, p. 778-783, Jun 2001.
- MARIETTE X et al. Malignancies associated with tumour necrosis factor inhibitors in registries and prospective observational studies: a systematic review and meta-analysis. **Ann Rheum Dis**. 2011;70(11):1895-904
- MARQUES, S. B.; DALLARI, S. G. Garantia do direito social à assistência farmacêutica no estado de São Paulo. **Revista de Saúde Pública**, v. 41, p. 101-107, 2007.
- MAZUREK, J.; JAHNZ-RÓŻYK, K. The variety of types of adverse side-effects during treatment with biological drugs. **Int. Rev. Allergol. Clin. Immunol. Family Med.**, v. 18, n. 1, p. 34-40, 2012.
- MENTER, A. et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 6. Case-based presentations and evidence-based conclusions. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 65, n. 1, p. 137-174, 2011.
- MENTER, A.; GRIFFITHS, C.E.: Current and future management of psoriasis. *Lancet* 2007, 370:272-284.
- MESSEDER, A. M.; OSORIO-DE-CASTRO, C. G. S.; LUIZA, V. L. Mandados judiciais como ferramenta para garantia do acesso a medicamentos no setor público: a experiência do estado do Rio de Janeiro, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 21, p. 525-534, 2005.
- MILLER, D.W., FELDMAN, S.R.: Cost-effectiveness of moderate-to-severe psoriasis treatment. **Expert opinion on pharmacotherapy** 2006, 7:157-167.
- MONTEIRO, C. A.; AL., E. Monitoramento de fatores de risco para doenças crônicas por entrevistas telefônicas. **Rev. Saúde Pública**, v. 39, n. 1, p. 47-57, 2005.
- MURDACA, G. et al. Update upon efficacy and safety of TNF-alpha inhibitors. **Expert Opin Drug Saf**, v. 11, n. 1, p. 1-5, Jan. 2012.
- NALDI, L.; RAZNY, B. Psoriasis (chronic plaque). **Clinical evidence**, v. 1706, n. 1, p. 1-109, 2009.
- NALDI, L; MERCURI, R. S., M. Epidemiology of comorbidities in psoriasis. **Dermatol Ther**, v. 23, n. 2, p. 114-118, 2010.
- NARANJO, .CA.; et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. **Clin Pharmacol Ther**. 1981;30(2):239-45.
- NAST A. et al: S3 - Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update. *Journal of the German Society of Dermatology: JDDG* 2012, 10 Suppl 2:S1-95.
- NICE: Psoriasis: the assessment and management of psoriasis. National Institute for Health and Clinical Excellence - **Clinical Guidelines** 2012.

OMS. Safety of medicines. **A guide to detecting and reporting adverse drug reactions**. Ginebra, Organización Mundial de la Salud (WHO/EDM/QSM/2002.2). 2002.

PAPOUTSAKI M. et al. The impact of methodological approaches for presenting long-term clinical data on estimates of efficacy in psoriasis illustrated by three-year treatment data on infliximab. **Dermatology**. 221 Suppl 1:43, 2010.

PAPP, K. et al. Canadian guidelines for the management of plaque psoriasis: overview. **J Cutan Med Surg**, v. 15, n. 4, p. 210-219, Jul-Aug. 2011.

PATHIRANA D. et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, v. 23, n. Suppl. 2, p. 1-70, 2009.

Pearce DJ, Thomas CG, Fleischer AB, Jr., Feldman SR: The cost of psoriasis therapies: considerations for therapy selection. *Dermatology nursing / Dermatology Nurses' Association* 2004, 16:421-428, 432.

PEPE VLE, Ventura M, Sant'ana JMB, Figueiredo TA, Souza VdRd, Simas L, et al. Caracterização de demandas judiciais de fornecimento de medicamentos "essenciais" no Estado do Rio de Janeiro, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**. 2010;26:461-71.

PEPE, V. L. E. et al. A judicialização da saúde e os novos desafios da gestão da assistência farmacêutica. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 15, p. 2405-2414, 2010a.

PEPE, V. L. E. et al. Caracterização de demandas judiciais de fornecimento de medicamentos "essenciais" no Estado do Rio de Janeiro, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 26, p. 461-471, 2010b.

PEREIRA, J. R. et al. Análise das demandas judiciais para o fornecimento de medicamentos pela Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina nos anos de 2003 e 2004. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 15, p. 3551-3560, 2010.

PICHLER WJ. Adverse side-effects to biological agents. **Allergy**. 2006;61(8):912-20.

Psoriasis: the assessment and management of psoriasis. National Institute for Health and Clinical Excellence - Clinical Guidelines. 2012.

RAPP S.R. et al. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. **J Am Acad Dermatol**, v. 41:401-407, 1999.

RAWLINS M. De testimonio: on the evidence for decisions about the use of therapeutic interventions. *Lancet*, 2008, 20:2152-2161.

RAYCHAUDHURI, S. P.; FARBER, E. M. The prevalence of psoriasis in the world. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, v. 15, n. 1, p. 16-17, Jan. 2001.

REICH, K.; BURDEN, A.D.; EATON, J.N.; HAWKINS, N.S. Efficacy of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. **Br J Dermatol**. 2012 Jan; 166(1):179-88. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10583.x. Epub 2011 Nov 11. Review

RUSTIN M.H.A. Long-term safety of biologics in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: review of current data. **British Journal of Dermatology**. 2012;167:3-11.

- SANCHEZ-REGANA M. et al. Adverse reactions during biological therapy for psoriasis: results of a survey of the Spanish Psoriasis Group. **Actas Dermosifiliogr.** 2010;101(2):156-63
- SANT'ANA, J. M. B. et al. Racionalidade terapêutica: elementos médico-sanitários nas demandas judiciais de medicamentos. **Revista de Saúde Pública**, v. 45, p. 714-721, 2011.
- SÃO PAULO (Estado). **Resolução SS nº 54, de 11 de maio de 2012.** Aprova, no âmbito da Pasta, estrutura e funcionamento da Comissão de Farmacologia da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, e dá outras providências. São Paulo:DOE de 12/05/12 – nº 89, Seção 1 - p.37, 2012.
- SÃO PAULO (Estado). Secretaria de Estado da Saúde. **Resolução SS nº. 126, de 13 de agosto de 2009.** Dispõe sobre a obrigatoriedade de prescrição e dispensação de medicamentos com o nome genérico das substâncias que os compõem. São Paulo: Diário Oficial do Estado de São Paulo, 2009.
- SARTORI JUNIOR, D. et al. Judicialização do acesso ao tratamento de doenças genéticas raras: a doença de Fabry no Rio Grande do Sul. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 17, p. 2717-2728, 2012.
- SBD. Sociedade Brasileira de Dermatologia. Consenso Brasileiro de Psoríase 2012. **Guias de avaliação e tratamento Sociedade Brasileira de Dermatologia.** 2 ed. Rio de Janeiro, 2012.
- SCHMID-OTT, G. et al. Psychosocial consequences of psoriasis: an empirical study of disease burden in 3753 affected people. **Hautarzt**, v. 56, p. 466-472, 2005.
- SCHMITT J, ZHANG Z, WOZEL G, MEURER M, KIRCH W. Efficacy and tolerability of biologic and nonbiologic systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. **The British journal of dermatology**, 2008, 159:513-526.
- SIGN. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults. **A national clinical guideline.** Edinburgh (Scotland): Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), v. 121, p. 65 p, 2010
- SILVERMAN S.L. From randomized controlled trials to observational studies. **Am J Med.** 2009;122:114-20.
- SINGH, J. A. et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 2, p. CD008794, 2011.
- SMITH CH. et al. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. **British Journal of Dermatology.** 2009;161(5):987-1019.
- SMITH CH, JNWN B: Psoriasis and its management. BMJ Publishing, 2006, 333:380-384.
- SMITH, C. H. et al. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. **Br J Dermatol**, v. 161, n. 5, p. 987-1019, Nov 2009.
- STADLE JP, DABADE TS, FELDMAN SR: A pharmaco-economic analysis of severe psoriasis therapy: a review of treatment choices and cost efficiency. **Expert opinion on pharmacotherapy**, 2011, 12:2041-2054

STAMFORD, A.; CAVALCANTI, M. Decisões judiciais sobre acesso aos medicamentos em Pernambuco. **Revista de Saúde Pública**, v. 46, p. 791-799, 2012.

Therapeutic Goods Administration. Australian Government's Department of Health and Ageing. **Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis, 2010** [online]. Disponível em: <<http://www.tga.gov.au/docs/pdf/euguide/ewp/245402en.pdf>>. Acesso em: 03 jun. 2011.

VENTURA, M. et al. Judicialização da saúde, acesso à justiça e a efetividade do direito à saúde. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, v. 20, p. 77-100, 2010.

VIEIRA, F. S. Ações judiciais e direito à saúde: reflexão sobre a observância aos princípios do SUS. **Revista de Saúde Pública**, v. 42, p. 365-369, 2008.

VIEIRA, F. S.; MENDES, A. **Evolução dos gastos do Ministério da Saúde com medicamentos**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2007.

VIEIRA, F. S.; ZUCCHI, P. Demandas judiciais e assistência terapêutica no Sistema Único de Saúde. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 55, p. 672-683, 2009.

VIEIRA, F. S.; ZUCCHI, P. Distorções causadas pelas ações judiciais à política de medicamentos no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 41, p. 214-222, 2007.

WATKINS C, HARVEY I, CARTHY P, MOORE L, ROBINSON E, BRAUN R: Attitudes and behaviour of general practitioners and their prescribing costs: a national cross sectional survey. *Quality & safety in health care* 2003, 12:29-34.

WATKINS C., TIMM A., GOOBERMAN-HILL R., HARVEY I., HAINES A., DONOVAN J.: Factors affecting feasibility and acceptability of a practice-based educational intervention to support evidence-based prescribing: a qualitative study. **Family practice**, 2004, 21:661-669.

WEGER W. Current status and new developments in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis with biological agents. **British Journal of Pharmacology**. 2010;160(4):810-20.

WHO. Collaborating Centre for International Drug Monitoring. The Uppsala Monitoring Centre. **Glossary of Terms in Pharmacovigilance**, 2013. Disponível em: <<http://www.who-umc.org/graphics/27400.pdf>>. Acesso em: 24 maio 2013.

ZACHARIAE H: Prevalence of joint disease in patients with psoriasis: implications for therapy. *Am J Clin Dermatol* 2003, 4:441-447.

ZEMKOVA M, JEBAVY L, KOTLAROVA J, VLCEK J, MEYBOOM RH. The spectrum and types of adverse side effects to biological immune modulators: a proposal for new classification. **Folia Biol (Praha)**. 2007;53(4):146-55.

ZOCHLING J, MAXWELL L, BEARDMORE J, BOONEN A. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**: John Wiley & Sons, Ltd; 2005.

APÉNDICES

**APÊNDICE A – FICHA PARA VERIFICAÇÃO DE DOCUMENTOS DOS
PROCESSOS JUDICIAIS**

FICHA PARA VERIFICAÇÃO DE DOCUMENTOS DOS PROCESSOS JUDICIAIS

1. Iniciais do autor: _____
2. Nº de Protocolo SES: _____
3. Nº Processo judicial na 1ª instância: _____
4. Tipo da ação: MS () RO () Civil Pública () Outro () Qual? _____
5. Comarca/Vara de origem da ação: _____
6. Número de autores da ação: _____
7. Município de residência
 - 1º autor: _____ 2º autor: _____
 - 3º autor: _____ 4º autor: _____
 - 5º autor: _____ 6º autor: _____
 - 7º autor: _____ 8º autor: _____
8. Autor(es) representado(s) por organização da sociedade civil: SIM () NÃO ()
9. Réu (s): UNIÃO () ESTADO () MUNICIPIO ()
10. Biomedicamentos e anticorpos monoclonais pleiteados: _____
11. Representação judicial do(s) autor(es) na data da distribuição: OAB Nº _____
Defensoria Pública () Ministério Público () Particular () Outro () Qual? _____
12. Data da inicial: _____
13. Autor(es) com gratuidade de justiça: SIM () NÃO () NI ()
14. Liminar: SIM () NÃO () NI ()
15. Se houve decisão liminar, qual a data? _____
16. Despacho judicial inicial com exigência ao autor anterior à decisão liminar:
SIM () NÃO () NI ()
17. Consulta à Pasta da Saúde estadual antes da decisão liminar: SIM () NÃO ()
18. Presença de documento médico atestando a doença do autor: SIM () NÃO ()
19. Diagnóstico (principal e secundário - CID 10): _____ e _____
20. O documento médico citado no item 18 faz referência a:
Tratamentos anteriores: SIM () NÃO ()
Se Sim, quais foram os medicamentos do protocolo: _____

- Tempo de evolução da doença: SIM () NÃO ()
- Exames complementares: SIM () NÃO ()
21. Existência de exames complementares apensados ao processo: SIM () NÃO ()
22. Medicamentos prescritos e não pedidos na ação: SIM () NÃO ()

Se sim, quais? _____

23. Presença de prescrição médica em receita: SIM () NÃO ()

24. Nº de receitas: _____

25. Origem da(s) prescrição(ões): SUS/Hospital Universitário() SUS/Prefeitura Municipal()
SUS/Outros() SERV. PÚBLICO ESTADUAL() SERV. PÚBLICO MUNICIPAL Não SUS()

26. Medicamentos prescritos em receita com:

Nome legível do autor (paciente): SIM () NÃO ()

Endereço do autor (paciente): SIM () NÃO ()

Nome genérico: SIM () NÃO ()

Nome comercial: SIM () NÃO ()

Forma farmacêutica: SIM () NÃO ()

Apresentação: SIM () NÃO ()

Quantidade total a ser fornecida: SIM () NÃO ()

Concentração: SIM () NÃO ()

Via de administração: SIM () NÃO ()

Posologia: SIM () NÃO ()

Intervalo entre doses: SIM () NÃO ()

Duração do tratamento: SIM () NÃO ()

Endereço do estabelecimento de saúde: SIM () NÃO ()

Data: SIM () NÃO ()

Nome do médico: SIM () NÃO () CRM/____ Estado: _____

27. Observações

**APÊNDICE B – INSTRUÇÕES PARA PREENCHIMENTO DO
FORMULÁRIO DE ENTREVISTAS TIPO A**

Manual de Orientação para as entrevistas

Instruções para preenchimento do formulário de entrevistas Tipo A

Medicamento solicitado por via judicial	Nome em DCB do medicamento pedido em ação judicial correspondente à atual retirada, ou última, no caso de pessoas que não estão mais recebendo o medicamento em decorrência de ação judicial.
Dados do paciente entrevistado	Preencher os campos pontilhados com as informações sobre o paciente.
	Assinalar com a letra X no campo correspondente as doenças de interesse da pesquisa.
	Perguntar se o paciente é portador de outra(s) doença(s) e em caso afirmativo anotar o(s) nome(s) mencionado pelo mesmo.
Médico responsável	Preencher os campos com linha pontilhada com as informações referentes ao médico que atende o paciente entrevistado.
	Assinalar com a letra X no campo correspondente ao tipo de sistema de saúde onde o médico o atende. Caso o tipo de sistema seja outro anotar o nome mencionado pelo entrevistado.
Suspeita de reações adversas	Assinalar com a letra X no campo correspondente às respostas quanto ao esclarecimento sobre o risco do medicamento que está obtendo por ação judicial feito ao paciente entrevistado e, em caso afirmativo, citar quais os riscos informados e quem foi o autor do esclarecimento.
	Assinalar com a letra X no campo correspondente à resposta sobre a ocorrência, ou não, de reação no local da aplicação do medicamento no paciente entrevistado em qualquer época do tratamento e, em caso afirmativo qual foi a reação apresentada.
	Assinalar com a letra X no campo correspondente à resposta sobre a suspeita da ocorrência de alguma reação adversa paciente no entrevistado causada pelo medicamento obtido. Em caso afirmativo utilizar o formulário B.

Continua

Continuação

Avaliação Farmacoterapêutica	Assinalar com a letra X no campo correspondente às respostas quanto à informação se o medicamento obtido por via judicial foi o primeiro a ser utilizado para tratar a doença do paciente entrevistado.
	Assinalar com a letra X no campo correspondente às respostas quanto à informação sobre quais medicamentos foram utilizados antes daquele obtido por via judicial com a finalidade de tratar a doença do entrevistado (artrite reumatoide e/ou psoríase e/ou artrite psoriática).
	Assinalar com a letra X no campo correspondente às respostas quanto à informação sobre quais medicamentos foram utilizados ao mesmo tempo em que aquele obtido por via judicial com a finalidade de tratar a doença do entrevistado (artrite reumatoide e/ou psoríase e/ou artrite psoriática).
Fototerapia: pergunta a ser feita aos portadores de psoríase com ou sem artrite.	Assinalar com a letra X no campo correspondente às respostas quanto à informação sobre a realização de fototerapia (com luz) e, em caso afirmativo o número de aplicações por semana, quinzena, mês ou meses.
Quanto à doença	Assinalar com a letra X no campo correspondente às respostas quanto à informação sobre a evolução da doença que motivou o emprego do medicamento recebido por ação judicial.
	Assinalar com a letra X no campo correspondente às respostas quanto à informação sobre a eficácia do medicamento recebido pela ação judicial no tratamento da doença que motivou o processo judicial. Em caso de resposta negativa, anotar o motivo no campo correspondente.
Monitoração do tratamento	Escrever em algarismos numéricos o número de vezes por ano em que o entrevistado é consultado pelo médico para avaliar a doença que motivou o emprego do medicamento recebido por ação judicial e o mês e ano da última consulta.
	Assinalar com a letra X no campo correspondente às respostas quanto à informação sobre a realização de exames laboratoriais para avaliar a evolução da doença que motivou o processo judicial. Esta questão deve ser complementada utilizando-se a tabela que contém os tipos de exames mais frequentes no controle das doenças objeto do estudo.

Continua

Continuação

Acesso ao medicamento	Assinalar com a letra X no campo correspondente à resposta quanto à informação sobre o cadastramento do entrevistado no programa de medicamentos especializados padronizados pelo Ministério da Saúde, antes conhecido como “Alto custo”.
	Assinalar com a letra X no campo correspondente à resposta quanto à informação sobre a atual utilização do medicamento objeto da ação judicial pelo entrevistado: em caso afirmativo apontar o número de vezes que o utiliza por mês; em caso negativo, escrever qual foi a causa da suspensão do medicamento.
	Anotar por extenso as respostas às perguntas sobre: - tempo de uso (em meses) do medicamento obtido pela ação judicial, incluindo o tempo anterior à solicitação judicial; - a pessoa que orientou o entrevistado a solicitar o medicamento por via judicial; - o número de reuniões que o entrevistado teve com o advogado que deu entrada do pedido do medicamento no judiciário.
	Caso o entrevistado tenha parado de usar o medicamento, assinalar com a letra X no campo correspondente à resposta quanto à intenção de voltar, ou não, a utilizá-lo.
	Assinalar com a letra X no campo correspondente à resposta quanto à informação sobre a ocorrência de SOLICITAÇÃO do medicamento a alguma instituição antes de ingressar com pedido no judiciário. Em caso afirmativo, assinalar com a letra X no campo correspondente à instituição onde o medicamento foi inicialmente solicitado.
	Assinalar com a letra X no campo correspondente à resposta quanto à informação sobre a UTILIZAÇÃO do medicamento de ingressar com pedido no judiciário. Em caso afirmativo, assinalar com a letra X no campo correspondente à FORMA DE OBTENÇÃO do medicamento.
	Assinalar com a letra X no campo correspondente à resposta acerca da participação do entrevistado em ONGs ou grupos de apoio a pacientes artríticos e/ou psoriáticos.
	Assinalar com a letra X no campo correspondente à resposta acerca do recebimento, ou não, de algum tipo de contato/comunicação do laboratório farmacêutico responsável pelo medicamento que utiliza. Em caso afirmativo, anotar a frequência (semanal, mensal, ou outra) e apontar o assunto abordado pelo funcionário do laboratório.
	Assinalar com a letra X no campo correspondente à resposta acerca do atendimento dispensado no local aonde o medicamento vem sendo fornecido.
Comentários	Espaço aberto para quaisquer contribuições, queixas, críticas e sugestões manifestadas pelo entrevistado.

APÊNDICE C – FORMULÁRIO A

Formulário A

Instrumento de coleta de dados das entrevistas

Medicamento solicitado por via judicial:

() abatacepte () adalimumabe () efalizumabe* () etanercepte
() infliximabe () rituximabe () tocilizumabe

* Que medicamentos o médico prescreveu após a suspensão do efalizumabe: () adalimumabe () etanercepte
() infliximabe () nenhum () outro(s) Qual(is)? _____

* Qual a forma de obtenção? () comprava () pedido administrativo () mesma ação judicial do efalizumabe
() outra ação judicial () alto custo () outra forma

* qual foi a explicação do médico para suspender o medicamento efalizumabe? _____

1. DADOS GERAIS

Nome: Fone ()

Cidade: Sexo: Feminino () Masculino ()

Idade:

Tem artrite reumatoide? () sim () não Há quanto tempo? ____

Tem psoríase? () sim () não Há quanto tempo ____

Tem artrite psoriática? () sim () não Há quanto tempo ____

Outra doença concomitante? () sim () não Qual? (abrir para a possibilidade de 5 doenças distintas)

Está tratando? () sim () não Apareceu antes () ou depois () da AR/PSO?

2. ASSISTÊNCIA MÉDICA

Nome: CRM: _____ Telefone: _____

Especialidade: Cidade:

() Convênio () Particular () SUS () Universitário

() HSPE () HSPM () Outro _____

3. ACESSO AO MEDICAMENTO – Parte 1

Segue utilizando o medicamento obtido por via judicial?

() sim Frequência: _____

() não Por quê? _____

Utilizava o medicamento antes de solicitar por via judicial? () sim () não

Em caso afirmativo, como obtinha este medicamento?

() comprava com recursos próprios () médico fornecia

() laboratório farmacêutico fornecia () convênio médico ou plano de saúde

() prefeitura () outro. Qual? _____

Há quanto tempo usa o medicamento (incluir tempo de uso anterior à solicitação judicial)? ____ meses

4. ACESSO AO MEDICAMENTO – Parte 2

O paciente está cadastrado no sistema de medicamentos especializados? (Alto custo)

() sim () não

Caso tenha parado de tomar o medicamento por algum motivo, você:

() gostaria de voltar a utilizar () não pretende mais utilizar este medicamento

Foi feita solicitação do medicamento a alguma instituição antes de entrar com pedido judicial?

() sim () não

Em caso afirmativo, onde?

() prefeitura () estado () convênio médico ou plano de saúde

() indústria () representante de laboratório farmacêutico () outro.

Foi fornecido: () sim () não. Se sim, por quanto tempo? () Menos de 6 meses () Mais de 6 meses

Quem orientou a requerer o medicamento por via judicial? _____

Quantas reuniões você teve com o advogado? _____

Tem recebido comunicação do laboratório farmacêutico? () Sim () Não Frequência: _____

Assunto tratado: _____

Está satisfeito quanto ao atendimento dispensado no local aonde o medicamento vem sendo fornecido?
 sim não não estou mais retirando o medicamento

Comentários: _____

5. SEGUIMENTO FARMACOTERAPÊUTICO – Parte 1

O medicamento obtido por via judicial foi o primeiro a ser utilizado para tratar sua doença? sim não

Quais destes medicamentos você **utilizou antes** daquele obtido por via judicial?
 metotrexato cloroquina leflunomida sulfassalazina
 acitretina prednisona (tópico) ciclosporina
 outro(s). Qual (ais)? _____

Quanto tempo? (só se a resposta é um dos biológicos do estudo) _____
 Não se lembra

Qual (ais) medicamentos a seguir você **utiliza ao mesmo tempo** em que o medicamento obtido por via judicial?
 metotrexato cloroquina leflunomida
 sulfassalazina acitretina prednisona (tópico) ciclosporina
 outro(s). Qual (ais)? _____ não se lembra

Realiza fototerapia? não sim Qual a frequência? _____

Quanto à sua doença: curou estacionou melhorou piorou

Em sua opinião, o medicamento obtido por via judicial foi eficaz no tratamento da doença? sim provavelmente sim provavelmente não não.

Em caso negativo, por quê? _____

6. SEGUIMENTO FARMACOTERAPÊUTICO – Parte 2

Quantas vezes por ano você consulta o médico que avalia sua doença? ____ vezes

Qual a data da última consulta? _____

Tem realizado/realizou exames laboratoriais? Sim Não . Qual a frequência? (usar a tabela abaixo)

	SIM	NÃO	Frequência anual (de 1 a 12 – meses)	Alteração (S ou N)
Hemograma				
Glicemia				
Provas de função renal				
Provas de função hepáticas				
Proteína reativa				
Triglicérides				
Cholesterol				
VHS				
fatorreumatoide				
Outros exames laboratoriais:				
Raio X tórax				
Raio X membros superiores				
Raio X membros inferiores				
Raio X coluna				
Densitometria óssea				
Outros exames radiológicos: _____				
Eletrocardiograma				
Ecocardiograma				
Outros:				

7. SUSPEITA DE REAÇÕES ADVERSAS

Foi feito esclarecimento sobre os riscos dos medicamentos em uso? () sim Quais são? (para ter certeza que é sim. _____ () não

Se sim, quem? _____

O medicamento obtido provocou reação no local da aplicação? () sim () não

Qual? _____

Você suspeita que tenha ocorrido alguma reação adversa causada pelo medicamento obtido?

() sim () não

Se sim, usar o formulário B de RAM

Data da entrevista: ____ / ____ / _____

Informações coletadas por: _____

Assinatura: _____

APÊNDICE D – FORMULÁRIO B

Formulário B

Questionário para entrevistas – investigação de RAM

Nome do paciente: _____

A. Medicamentos que utiliza

Nome fármaco	Nome comercial	Dose	Via administração	Data início	Data fim	Motivo uso

B. Descrição da reação adversa Se o paciente não se recuperou assinale o quadro de fim de reação com um traço.

Reação	Data início	Data fim	Evolução

C. Avaliação de causalidade da suspeita de RAM:

1. A reação causou óbito? Não Sim *Causa mortis* _____
2. A reação causou internação? Não Sim Não de aplica ou é desconhecido
3. A reação prolongou a internação? Não Sim Não de aplica ou é desconhecido
4. A reação implicou em risco de morte? Não Sim Não de aplica ou é desconhecido
5. A reação desapareceu/melhorou após a retirada do medicamento?
 Não Sim Não de aplica ou é desconhecido
6. A reação desapareceu/melhorou com ajuste de dose?
 Não Sim Não de aplica ou é desconhecido
7. A reação reapareceu após a reintrodução do medicamento?
 Não Sim Não de aplica ou é desconhecido
8. Existe outra explicação que não o medicamento para esta reação?
 Não Sim. Qual? _____
9. Você já apresentou reação similar a outros medicamentos do mesmo grupo?
 Não Sim. Qual? _____

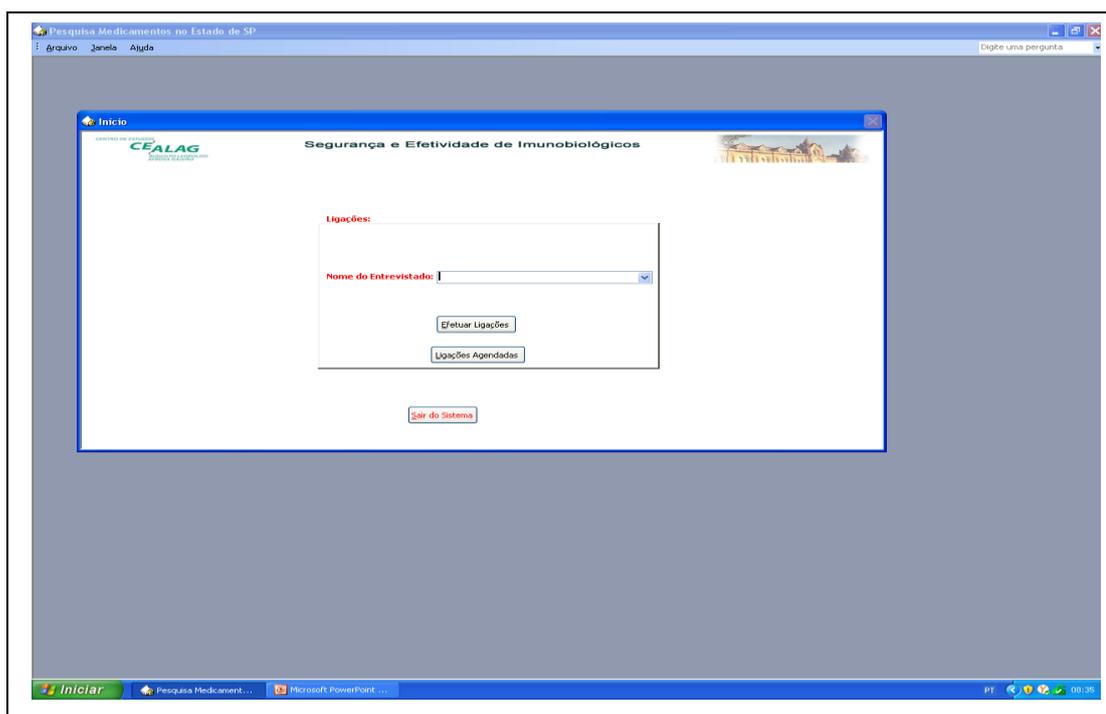
10. A reação foi confirmada por alguma evidência objetiva?
 Não Sim Não de aplica ou é desconhecido
11. Existem relatos anteriores sobre a RAM? Não Sim Não de aplica ou é desconhecido
12. Você notificou anteriormente este caso? Não Sim. Quando? ___/___/___
13. Você notificou este caso à indústria? Não Sim. Quando? ___/___/___

D.Lista de reações adversas mais frequentes:

Adalimumabe	Efalizumabe	Etanercepte	Infliximabe
<input type="checkbox"/> Celulite	<input type="checkbox"/> Acne	<input type="checkbox"/> Dor no local da injeção	<input type="checkbox"/> Hipertensão
<input type="checkbox"/> Erisipela	<input type="checkbox"/> Náusea	<input type="checkbox"/> Erupção cutânea	<input type="checkbox"/> Vermelhidão na pele
<input type="checkbox"/> Dor no local da injeção	<input type="checkbox"/> Reação de hipersensibilidade	<input type="checkbox"/> Dor abdominal	<input type="checkbox"/> Erupção cutânea
<input type="checkbox"/> Erupção cutânea	<input type="checkbox"/> Infecções	<input type="checkbox"/> Vômito	<input type="checkbox"/> Prurido
<input type="checkbox"/> Hipercolesterolemia	<input type="checkbox"/> Mialgia	<input type="checkbox"/> Dor de cabeça	<input type="checkbox"/> Dor abdominal
<input type="checkbox"/> Hiperlipidemia	<input type="checkbox"/> Dor de cabeça	<input type="checkbox"/> Rinite	<input type="checkbox"/> Náusea
<input type="checkbox"/> Dor abdominal	<input type="checkbox"/> Febre	<input type="checkbox"/> Infecção do trato respiratório	<input type="checkbox"/> Anemia
<input type="checkbox"/> Náusea	<input type="checkbox"/> Dor		<input type="checkbox"/> Dor nas costas
<input type="checkbox"/> Dor nas costas	<input type="checkbox"/> Tremores		<input type="checkbox"/> Fratura nos ossos
<input type="checkbox"/> Dor de cabeça			<input type="checkbox"/> Dor de cabeça
<input type="checkbox"/> Infecção do trato urinário			<input type="checkbox"/> Fadiga
<input type="checkbox"/> Sinusite			
<input type="checkbox"/> Infecção do trato respiratório			

APÊNDICE E – TELAS INICIAIS DO APLICATIVO PARA REGISTRO DOS DADOS DAS ENTREVISTAS

Telas iniciais do aplicativo para o registro dos dados das entrevistas



Telas do aplicativo para o registro dos dados das entrevistas

Formulário A - Tela 1

Formulário A - Questionário para entrevistas

Formulário A
Questionário para Entrevistas

1 2 3 4 5 6 7

A.1-Medicamento solicitado por via judicial:
 abatacepte adalimumabe efalizumabe* etanercepte infliximabe rituximabe tocilizumabe

*A.2-Que medicamentos o médico prescreveu após a suspensão do efalizumabe?
 adalimumabe etanercepte infliximabe nenhum Outro(s) Não Lembra/Não sabe Não respondeu

*A.3-Qual a forma de obtenção?
 compra pedido administrativo mesma ação judicial do efalizumabe outra ação judicial alto custo Outra forma Não Lembra/Não sabe Não respondeu

*A.4-Qual foi a explicação do médico para suspender o medicamento efalizumabe?
 Não foi eficaz para controlar a doença Apresentou efeitos adversos Substituiu por outro medicamento mais eficaz Qual?
 Houve cura da doença Outro Não Lembra/Não sabe Não respondeu

Há quanto tempo usa o medicamento (incluir tempo de uso anterior à solicitação judicial)? Meses

A.5-Segue utilizando o medicamento obtido por via judicial?
 Sim Frequência:
 Não - Por que? Apresentou RAM Médico suspendeu Desistiu da AJ Desistiu do uso Suspendido por decisão judicial Óbito Outro Foi retirado do mercado Não Lembra/Não sabe/Não respondeu
 Nunca retornou - Por que? Suspendido por decisão judicial Porque entrou no SME Médico decidiu pela desistência do uso Óbito Desistência do paciente por motivos pessoais outros motivos- retornou em outro local Não Lembra/Não sabe/Não respondeu
 Não Lembra/Não sabe/Não Respondeu

Comentários:

iniciar Pesquisa Medicament... Microsoft PowerPoin...

PT 100-36

Formulário A - Tela 2

Formulário A - Questionário para entrevistas

Formulário A
Questionário para Entrevistas

1 2 3 4 5 6 7

1 - Dados do Paciente

1.1-Processo Judicial: 1.2-Protocolo SES:

1.6-Cidade: SAO PAULO SP 1.7-Sexo: Feminino 1.8-Data de Nascto.:

1.9-Tem artrite reumatóide? Sim Não Não Lembra/Não sabe Não respondeu Quanto tempo?

1.10-Tem psoríase? Sim Não Não Lembra/Não sabe Não respondeu Quanto tempo?

1.11-Tem artrite psoriática? Sim Não Não Lembra/Não sabe Não respondeu Quanto tempo?

1.12-Outra doença concomitante?
 Sim - Especifique Não Não Lembra/Não sabe Não respondeu

2 - Dados do Médico

2.1-Seu medico continua o mesmo?
 Sim Não Nome completo do médico atual: Não Lembra/Não sabe Não respondeu

2.2-Tipo de atendimento:
 Convênio Particular SUS Universitário HSPE HSPM Outro
 Não lembra/Não sabe/Não respondeu

Comentários:

Telas do aplicativo para o registro dos dados das entrevistas (cont.)

Formulário A - Tela 3

Formulário A - Questionário para entrevistas

Formulário A
Questionário para Entrevistas

1 2 3 4 5 6 7

3 - Suspeita de Reações Adversas

3.1-Foi feito esclarecimento sobre os riscos dos medicamentos em uso?

Sim Não Não Lembra/Não sabe/Não respondeu

Quais são?

Qual profissional?

Médico Farmacêutico Enfermeiro Viu na Bula Outros Não lembra/Não sabe/Não respondeu

3.2-O medicamento obtido provocou reação no local da aplicação?

Sim-Quais? Prurido Dor Vermelhidão Inchaço Inflamação Outra reação Não lembra/Não sabe/Não respondeu

Não Não Lembra/Não sabe/Não respondeu

3.3-Você suspeita que tenha ocorrido alguma reação adversa causada pelo medicamento obtido?

Sim Não Não Lembra/Não sabe/Não respondeu

Comentários:

Windows taskbar: Iniciar, Pesquisa Medicament..., Microsoft PowerPoint ... PT 09:37

Formulário A - Tela 4

Formulário A - Questionário para entrevistas

Formulário A
Questionário para Entrevistas

1 2 3 4 5 6 7

6 - Acesso ao Medicamento

6.1-O paciente está cadastrado no sistema de medicamentos especializados? (Alto custo)

Sim Não Não Lembra/Não sabe/Não respondeu

6.2-Quem orientou a requerer o medicamento por via judicial?

Advogado Médico ONG Laboratório Familiar Outro Não lembra/Não sabe/Não respondeu

6.3-Quantas reuniões você teve com o advogado?

6.4-Utilizava o medicamento antes de solicitar por via judicial?

Sim Não Não Lembra/Não sabe/Não respondeu

6.5-Em caso afirmativo, como obteve este medicamento?

compra com recursos próprios médico fornece laboratório farmacêutico fornece Advogado fornece

Outro (Prefeitura, Estado, ONG) Não Lembra/Não sabe/Não respondeu

6.6-Foi feita solicitação dos medicamentos a alguma instituição antes de entrar com pedido judicial?

Sim Não Não Lembra/Não sabe/Não respondeu

6.7-Em caso afirmativo, para quem?

Prefeitura Estado Convênio médico ou plano de saúde Outro - Qual?

Não lembra/Não sabe/Não respondeu

6.8-A sua solicitação foi atendida?

Sim Por quanto tempo? Meses Não Não Lembra/Não sabe/Não respondeu

6.9-Participa de grupos de apoio/programa a pacientes artríticos e/ ou psoriáticos?

Sim Não Não Lembra/Não sabe/Não respondeu

6.10-Tem recebido comunicação do laboratório farmacêutico?

Sim Frequência: Não Não Lembra/Não sabe/Não respondeu

Assunto tratado:

Sobre a evolução da doença Sobre o aparecimento de efeitos indesejáveis Sobre a falta de medicamentos Outra

Não lembra/Não sabe/Não respondeu

6.11-Está satisfeito quanto ao atendimento dispensado no local onde o medicamento vem sendo fornecido?

Sim Não Não estou mais retrando o medicamento Não Lembra/Não sabe/Não respondeu

Comentários:

Windows taskbar: Iniciar, Pesquisa Medicament..., Microsoft PowerPoint ... PT 09:37

Telas do aplicativo para o registro dos dados das entrevistas (cont.)

Formulário A - Tela 5

Formulário A - Questionário para entrevistas

Formulário A
Questionário para Entrevistas

1 2 3 4 5 6 7

5 - Monitoramento do tratamento

5.1-Quantas vezes por ano você consulta o médico que avalia sua doença? vezes

5.2-Qual a data da última consulta? /

5.3-Tem realizado/realizou exames laboratoriais?

Sim - Qual a frequência? (usar a tabela abaixo) Não Não Lembra/Não sabe Não respondeu

5.4-Exame	5.5-Frequência anual (de 1 a 12 - meses)	5.6-Houve Alteração?
<input type="checkbox"/> Hemograma	<input type="text"/>	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não Lembra/Não sabe/Não respondeu
<input type="checkbox"/> glicemia	<input type="text"/>	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não Lembra/Não sabe/Não respondeu
<input type="checkbox"/> Provas de função renal	<input type="text"/>	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não Lembra/Não sabe/Não respondeu
<input type="checkbox"/> Provas de função hepáticas	<input type="text"/>	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não Lembra/Não sabe/Não respondeu
<input type="checkbox"/> Proteína reativa	<input type="text"/>	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não Lembra/Não sabe/Não respondeu
<input type="checkbox"/> triglicídeos	<input type="text"/>	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não Lembra/Não sabe/Não respondeu
<input type="checkbox"/> colesterol	<input type="text"/>	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não Lembra/Não sabe/Não respondeu
<input type="checkbox"/> WHS	<input type="text"/>	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não Lembra/Não sabe/Não respondeu
<input type="checkbox"/> Fator reumatoide	<input type="text"/>	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não Lembra/Não sabe/Não respondeu
<input type="checkbox"/> Raio X Tórax	<input type="text"/>	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não Lembra/Não sabe/Não respondeu
<input type="checkbox"/> Raio X membros superiores	<input type="text"/>	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não Lembra/Não sabe/Não respondeu
<input type="checkbox"/> Raio X membros inferiores	<input type="text"/>	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não Lembra/Não sabe/Não respondeu
<input type="checkbox"/> Raio X coluna	<input type="text"/>	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não Lembra/Não sabe/Não respondeu
<input type="checkbox"/> Densitometria óssea	<input type="text"/>	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não Lembra/Não sabe/Não respondeu
<input type="checkbox"/> Eletrocardiograma	<input type="text"/>	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não Lembra/Não sabe/Não respondeu
<input type="checkbox"/> Ecocardiograma	<input type="text"/>	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não Lembra/Não sabe/Não respondeu
<input type="checkbox"/> Outros	<input type="text"/>	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não Lembra/Não sabe/Não respondeu

Comentários:

PT 08:37

Formulário A - Tela 6

Formulário A - Questionário para entrevistas

Formulário A
Questionário para Entrevistas

1 2 3 4 5 6 7

6 - Acesso ao Medicamento

6.1-O paciente está cadastrado no sistema de medicamentos especializados? (Alto custo)

Sim Não Não Lembra/Não sabe/Não respondeu

6.2-Quem orientou a requerer o medicamento por via judicial?

Advogado Médico ONG Laboratório Familiar Outro Não lembra/Não sabe/Não respondeu

6.3-Quantas reuniões você teve com o advogado?

6.4-Utilizava o medicamento antes de solicitar por via judicial?

Sim Não Não Lembra/Não sabe/Não respondeu

6.5-Em caso afirmativo, como obtinha este medicamento?

comprava com recursos próprios médico fornecia laboratório farmacêutico fornecia Advogado fornecia

Outro (Prefeitura, Estado, ONG) Não Lembra/Não sabe/Não respondeu

6.6-Foi feita solicitação dos medicamentos a alguma instituição antes de entrar com pedido judicial?

Sim Não Não Lembra/Não sabe/Não respondeu

6.7-Em caso afirmativo, para quem?

Prefeitura Estado Convênio médico ou plano de saúde Outro - Qual?

Não lembra/Não sabe/Não respondeu

6.8-A sua solicitação foi atendida?

Sim Não Não Lembra/Não sabe/Não respondeu

Por quanto tempo? Meses

6.9-Participa de grupos de apoio/programa a pacientes artríticos e/ou psoriásicos?

Sim Não Não Lembra/Não sabe/Não respondeu

6.10-Tem recebido comunicação do laboratório farmacêutico?

Sim Não Não Lembra/Não sabe/Não respondeu

Frequência:

Assunto tratado:

Sobre a evolução da doença Sobre o aparecimento de efeitos indesejáveis Sobre a falta de medicamentos Outra

Não lembra/Não sabe/Não respondeu

6.11-Está satisfeito quanto ao atendimento dispensado no local onde o medicamento vem sendo fornecido?

Sim Não não estou mais retirando o medicamento Não Lembra/Não sabe/Não respondeu

Comentários:

PT 08:37

Telas do aplicativo para o registro dos dados das entrevistas (cont.)

Formulário A - Tela 7

Formulário A - Questionário para entrevistas

Formulário A Questionário para Entrevistas

1 2 3 4 5 6 7

A.1-Medicamento solicitado por via judicial:

abatacepte adalimumabe efalizumabe* etanercepte infliximabe rituximabe tocilizumabe

*A.2- Que medicamentos o médico prescreveu após a suspensão do efalizumabe?

adalimumabe etanercepte infliximabe nenhum Outros(s) Não Lembra/Não sabe Não respondeu

*A.3- Qual a forma de obtenção?

comprava pedido administrativo mesma ação

*A.4- Qual foi a explicação do médico para suspender o medicamento?

Não foi eficaz para controlar a doença Apresentou
 Houve cura da doença Outro Não Lembra/Não respondeu

Há quanto tempo usa o medicamento (incluir tempo de uso anterior à solicitação judicial)? Meses

A.5- Segue utilizando o medicamento obtido por via judicial?

Sim Frequência:

Não - Por que?

Apresentou RAM Médico suspendeu Desistiu de A3 Desistiu do uso Suspensão por decisão judicial Óbito Outro Foi retirado do mercado

Não Lembra/Não sabe/Não respondeu

Nunca retirou - Por que?

Suspensão por decisão judicial Por que entrou no SIME Médico decidiu pela desistência do uso Óbito Desistência do paciente por motivos pessoais

outros motivos- retirou em outro local Não Lembra/Não sabe/Não respondeu

Não Lembra/Não sabe/Não Respondeu

Comentários:

Iniciar Pesquisa Medicament... Microsoft PowerPoint...

PT 08:38

Formulário B – Tela 1

FRM_QUEST_FORM_B : Formulário

Formulário B

A. Descrição do efeito adverso

Reação adversa:	Outros:	Data Início	Data Fim	Evolução

Registro: 14 de 1

B. Medicamentos que utiliza

Nome Fármaco	Nome Comercial	Dose	Via Administração	Início mês:	Início ano:	Fim mês:	Fim ano:	Motivo uso

Registro: 14 de 1

Informações adicionais:

1. A reação causou dano? Sim Não Não lembra/Não sabe/Não respondeu Causa Mortal:

2. A reação causou internação? Sim Não Não lembra/Não sabe/Não respondeu

3. A reação prolongou a internação? Sim Não Não lembra/Não sabe/Não respondeu

4. A reação implicou em risco de morte? Sim Não Não lembra/Não sabe/Não respondeu

5. A reação desapareceu/melhorou após a retirada do medicamento? Sim Não Não lembra/Não sabe/Não respondeu

6. A reação desapareceu/melhorou com ajuste de dose? Sim Não Não lembra/Não sabe/Não respondeu

7. A reação reapareceu após a re-introdução do medicamento? Sim Não Não lembra/Não sabe/Não respondeu

8. Existe outra explicação que não o medicamento para esta reação? Sim Não Não lembra/Não sabe/Não respondeu Quando?

9. Você já apresentou reação similar a outros medicamentos do mesmo grupo? Sim Não Não lembra/Não sabe/Não respondeu Quando?

10. A reação foi confirmada por alguma evidência objetiva? Sim Não Não lembra/Não sabe/Não respondeu

11. Existem relatos anteriores sobre a RAM? Sim Não Não lembra/Não sabe/Não respondeu

12. Você notificou anteriormente este caso? Sim Não Não lembra/Não sabe/Não respondeu Quando?

13. Você notificou este caso à indústria? Sim Não Não lembra/Não sabe/Não respondeu Quando?

Iniciar Pesquisa Medicament... Microsoft PowerPoint...

PT 08:39

Telas do aplicativo para o registro dos dados das entrevistas (cont.) Formulário B - Tela 2 (para reações adversas)

FRM_QUEST_FORM_B : Formulário

Formulário B

A. Descrição do efeito adverso

Reação adversa:	Outros:	Data Início	Data Fim	Evolução
<ul style="list-style-type: none"> Acne Dor Dor de cabeça Febre Infeções Mialgia Náusea Outros Reação de hipersensibilidade Tremores 				

B. Medicamentos que utiliza

Nome Fármaco	Nome Comercial	Dose	Via Administração	Início mês:	Início ano:	Fim mês:	Fim ano:	Motivo uso

Registro: 14 de 1

Informações adicionais:

- A reação causou óbito? Sim Não Não lembra/Não sabe/Não respondeu Causa Mortal: _____
- A reação causou internação? Sim Não Não lembra/Não sabe/Não respondeu
- A reação prolongou a internação? Sim Não Não lembra/Não sabe/Não respondeu
- A reação implicou em risco de morte? Sim Não Não lembra/Não sabe/Não respondeu
- A reação desapareceu/melhorou após a retirada do medicamento? Sim Não Não lembra/Não sabe/Não respondeu
- A reação desapareceu/melhorou com ajuste de dose? Sim Não Não lembra/Não sabe/Não respondeu
- A reação reapareceu após a re-introdução do medicamento? Sim Não Não lembra/Não sabe/Não respondeu
- Existe outra explicação que não o medicamento para esta reação? Sim Não Não lembra/Não sabe/Não respondeu Quando? _____
- Você já apresentou reação similar a outros medicamentos do mesmo grupo? Sim Não Não lembra/Não sabe/Não respondeu Quando? _____
- A reação foi confirmada por alguma evidência objetiva? Sim Não Não lembra/Não sabe/Não respondeu
- Existem relatos anteriores sobre a RAM? Sim Não Não lembra/Não sabe/Não respondeu
- Você notificou anteriormente este caso? Sim Não Não lembra/Não sabe/Não respondeu Quando? _____
- Você notificou este caso à indústria? Sim Não Não lembra/Não sabe/Não respondeu Quando? _____

Iniciar Pesquisa Medicament... Microsoft PowerPoint ... PT 08:39

Formulário A – Tela 11

Formulário A - Questionário para entrevistas

Formulário A

Questionário para Entrevistas

1 2 3 4 5 6 7

4 - Avaliação Farmacoterapêutica

4.1-O medicamento obtido por via judicial foi o primeiro a ser utilizado para tratar sua doença?
 Sim Não Não Lembra/Não sabe
 Não respondeu

4.2-Quais destes medicamentos você utilizou antes daquele obtido por via judicial?
 metotrexato doroquina leflunomida sulfasalazina acotretina prednisona (tópico) ciclosporina
 Outros- Quais? Não lembra/Não sabe/Não respondeu

Medicamentos que você utilizou antes daquele obtido por via judicial

Biológico	Frequência	Não biológico (se não estiver na lista)

4.3-Qual (ais) medicamentos a
 metotrexato cloroqui
 Outros- Quais?

4.4-Realiza fototerapia?
 Sim Não Não Lembra/Não sabe
 Não respondeu
 Quanto tempo? _____

4.5-Quanto à sua doença:
 Curou Estacionou Melhorou Piorou Não Lembra/Não sabe
 Não respondeu

4.6-Em sua opinião, o medicamento obtido por via judicial foi eficaz no tratamento da doença?
 Sim Provavelmente sim Provavelmente não Não Não Lembra/Não sabe
 Não respondeu
 Por que? _____

Comentários: _____

Iniciar Pesquisa Medicament... Microsoft PowerPoint ... PT 08:39

Telas do aplicativo para o registro dos dados das entrevistas (cont.)

Formulário A - Tela 12

Formulário A - Questionário para entrevistas

Formulário A
Questionário para Entrevistas

1 2 3 4 5 6 7

4 - Avaliação Farmacoterapêutica

4.1-O medicamento obtido por via judicial foi o primeiro a ser utilizado para tratar sua doença?
 Sim Não Não Lembra/Não sabe
 Não respondeu

4.2-Quais destes medicamentos você utilizou antes daquele obtido por via judicial?
 metotrexato cloroquina leflunomida sulfassalazina acetretina prednisona (tópico) ciclosporina
 Outros- Quais? Não lembra/Não sabe/Não respondeu

4.3-Qual (as) medicamento(s) a seguir você utiliza ao mesmo tempo em que o medicamento obtido por via judicial?
 metotrexato cloroquina leflunomida sulfassalazina acetretina prednisona (tópico)
 Outros- Quais? Não lembra/Não sabe/Não respondeu

4.4-Realiza fototerapia?
 Sim Não Não Lembra/Não sabe
 Não respondeu

Quanto tempo?

4.6-Em sua opinião, o medicamento obtido por via judicial é mais eficaz no tratamento da doença?
 Sim Provavelmente sim Provavelmente não Não Não Lembra/Não sabe
 Não respondeu

Por que?

Comentários:

Medicamentos que você utilizou ao mesmo tempo daquele...
 Medicamento

Não Lembra/Não sabe
 Não respondeu

Iniciar Pesquisa Medicament... Microsoft PowerPoint... PT 08:40

Formulário A – Tela 13

Formulário A - Questionário para entrevistas

Formulário A
Questionário para Entrevistas

1 2 3 4 5 6 7

5 - Monitoramento do tratamento

5.1-Quantas vezes por ano você consulta o médico que avalia sua doença? vezes

5.2-Qual a data da última consulta? /

5.3-Tem realizado/realizou exames laboratoriais?
 Sim - Qual a frequência? (usar a tabela abaixo) Não Não Lembra/Não sabe
 Não respondeu

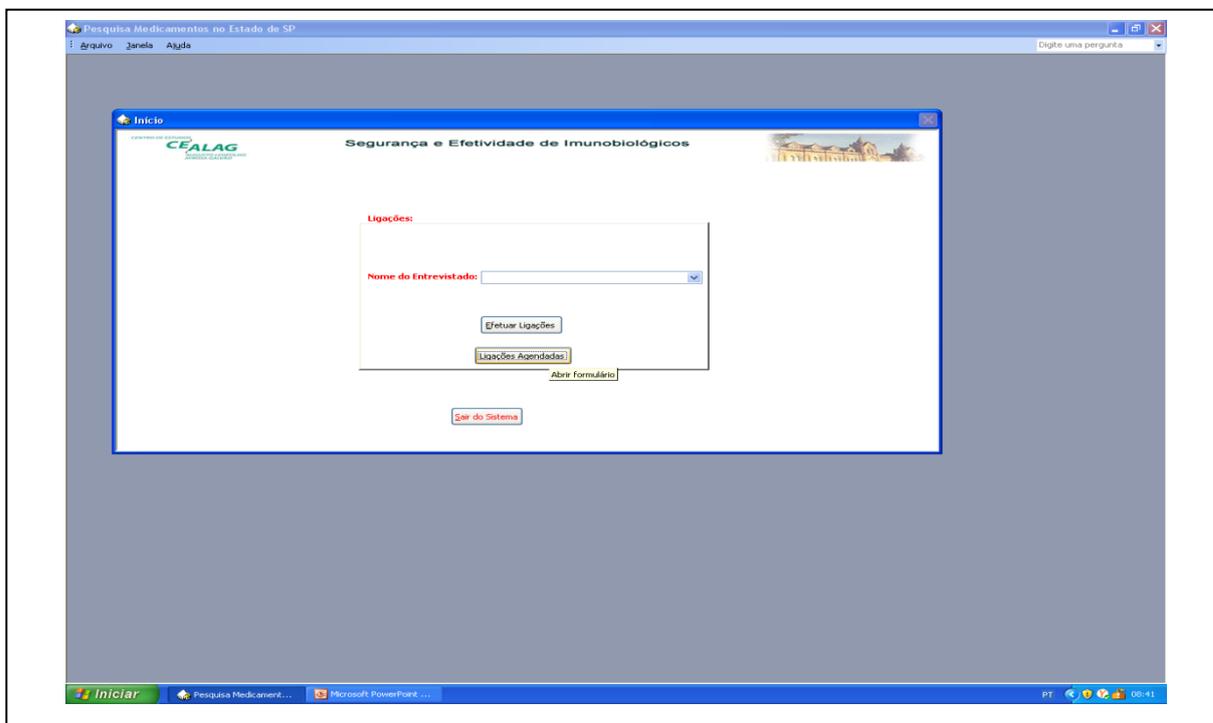
5.4-Exame	5.5-Frequência anual (de 1 a 12 – meses)	5.6-Houve Alteração?
<input type="checkbox"/> Hemograma	<input type="text"/>	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não Lembra/Não sabe/Não respondeu
<input type="checkbox"/> Glicemia	<input type="text"/>	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não Lembra/Não sabe/Não respondeu
<input type="checkbox"/> Provas de função renal	<input type="text"/>	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não Lembra/Não sabe/Não respondeu
<input type="checkbox"/> Provas de função hepáticas	<input type="text"/>	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não Lembra/Não sabe/Não respondeu
<input type="checkbox"/> Proteína reativa	<input type="text"/>	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não Lembra/Não sabe/Não respondeu
<input type="checkbox"/> Triglicérides	<input type="text"/>	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não Lembra/Não sabe/Não respondeu
<input type="checkbox"/> Colesterol	<input type="text"/>	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não Lembra/Não sabe/Não respondeu
<input type="checkbox"/> VHS	<input type="text"/>	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não Lembra/Não sabe/Não respondeu
<input type="checkbox"/> Fator reumatoide	<input type="text"/>	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não Lembra/Não sabe/Não respondeu
<input type="checkbox"/> Raio X Tórax	<input type="text"/>	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não Lembra/Não sabe/Não respondeu
<input type="checkbox"/> Raio X membros superiores	<input type="text"/>	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não Lembra/Não sabe/Não respondeu
<input type="checkbox"/> Raio X membros inferiores	<input type="text"/>	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não Lembra/Não sabe/Não respondeu
<input type="checkbox"/> Raio X coluna	<input type="text"/>	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não Lembra/Não sabe/Não respondeu
<input type="checkbox"/> Densitometria óssea	<input type="text"/>	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não Lembra/Não sabe/Não respondeu
<input type="checkbox"/> Eletrocardiograma	<input type="text"/>	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não Lembra/Não sabe/Não respondeu
<input type="checkbox"/> Ecocardiograma	<input type="text"/>	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não Lembra/Não sabe/Não respondeu
<input checked="" type="checkbox"/> Outros	<input type="text"/>	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não Lembra/Não sabe/Não respondeu

Outros exames
 EXAME Frequência anual (de 1 a 12 – meses) Houve Alteração?

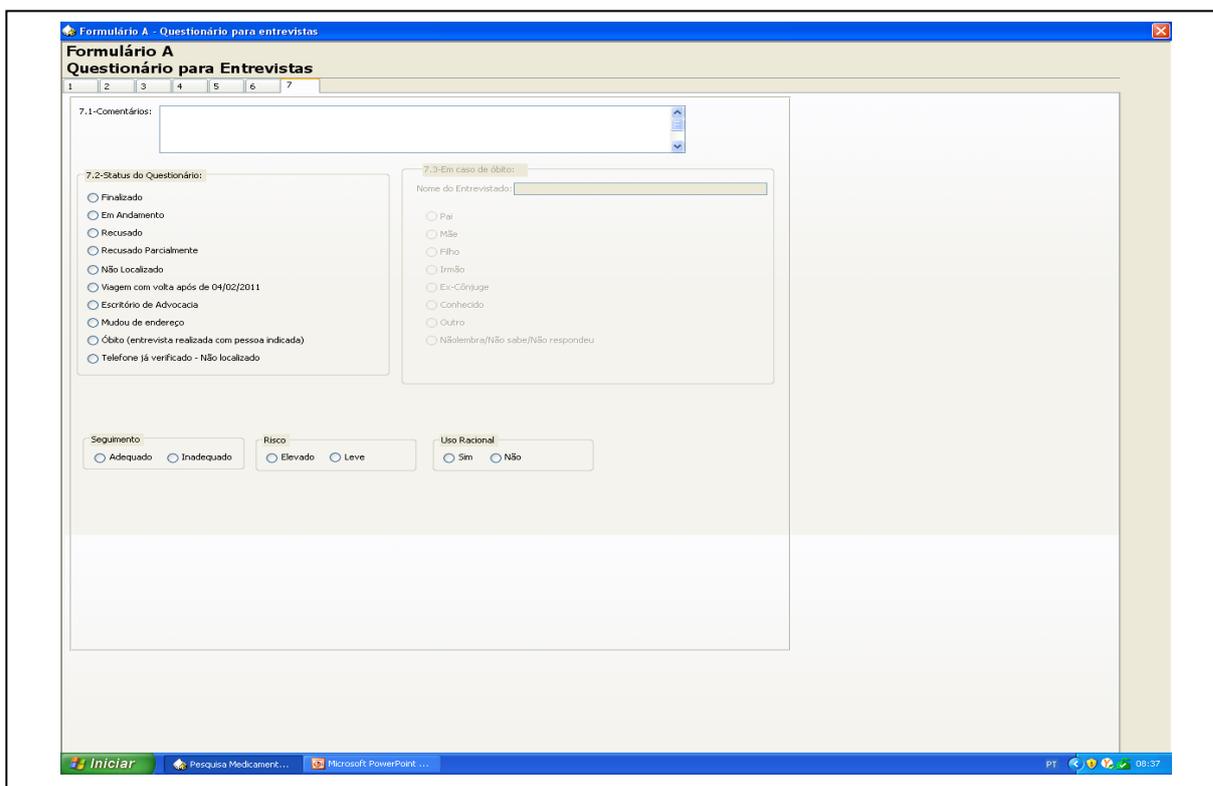
Comentários:

Iniciar Pesquisa Medicament... Microsoft PowerPoint... PT 08:40

Telas do aplicativo para o registro dos dados das entrevistas (cont.) Formulário A - Tela 14



Formulário A – Tela 15



Telas do aplicativo para o registro dos dados das entrevistas (cont.)
Formulário A - Tela 16

The screenshot displays a web browser window with a search bar at the top right. The main content is a form titled "Ligação Agendada" (Scheduled Call) with a blue header. The form fields are as follows:

- Medicamento Solicitado: Doença(s):
- Está retratando? Não
- Nome do Entrevistado: Sexo:
- Município de residência:
- Telefone: Ramal: Telefone 2: Ramal: Telefone 3: Ramal:
- Ligar no dia/após: após:

Observações:

Questionário

Registro: de 1

ANEXOS

ANEXO A – ORDEM DE DISPENSAÇÃO



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE SISTEMA DE CONTROLE JURÍDICO

Ordem de Dispensação

Dados do Paciente	
Prazo de atendimento:	1 dia(s)
Protocolo nº:	00103000061232007
Interessado:	ADELINE GRASSI DE LIMA
CNS:	898001300197104
Nome do Paciente:	ADELINE GRASSI DE LIMA
CPF:	29528989870
RG:	328655855
Sexo:	FEMININO
Idade:	26
Logradouro:	R JOSE MARGARIDO COSTA
Nº:	109
Complemento:	-
Cidade:	CAMPINAS - SP
Telefone:	(19) 33862139
Telefone:	(19) 81256625
Órgão expedidor:	
Renda:	
Bairro:	VL. AUROCON
CEP:	13034170
Contato:	
Contato:	

Dados da Ordem de Dispensação	
Doença:	PSORIASSE
Local de tratamento:	CLÍNICA PRIVADA
A re	
Prescritor:	
Processo judicial nº:	
Tipo de ação:	
Advogado:	
Prescrição:	
Periodo de tratamento:	
Determinação judicial:	
Ação solidária:	
Sentença:	
Data da sentença:	
Nome do Juiz:	
CID10:	

Dados do Produto a ser Fornecido					
Material	Uni. Medida	Código	Posologia	Qtde. Mensal	Programa
EFALIZUMABE 125MG INJ	AMP	1170042/6	1AMP/SEM	4	

Local de fornecimento: FAJ
 Coordenadoria: CGA
 Hospital:
 Observações:
 Data do cadastro: 27/12/2007 Incluído por: HELENA MORIOKA

enviar para impressora

sair

ANEXO B – ALGORITMO DE NARANJO

Pergunta	Sim	Não	Desconhecido
1 Existem relatos anteriores sobre a RAM?	+1	0	0
2 A reação apareceu após a administração do fármaco suspeito?	+2	-1	0
3 A RAM melhorou quando o tratamento foi suspenso ou um antagonista específico foi administrado?	+1	0	0
4 A RAM apareceu com a reexposição ao medicamento?	+2	-1	0
5 Existe outra explicação que não o medicamento para esta reação?	-1	+2	0
6 A reação reapareceu quando foi administrado placebo?	-1	+1	0
7 A concentração plasmática ou em outros líquidos está em níveis considerados tóxicos?	+1	0	0
8 A reação aumentou com dose aumentada ou diminuiu com dose menor?	+1	0	0
9 O paciente já apresentou reação similar a outros medicamentos do mesmo grupo	+1	0	0
10 A reação foi confirmada por alguma evidência objetiva?	+1	0	0

ANEXO C – EDITAL PPSUS-SP-2009

**SECRETARIA DE ESTADO DA SAUDE
GABINETE DO SECRETÁRIO**

São Paulo, 20 de agosto de 2009.

À
Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - FAPESP

Ref.: Edital PPSUS-SP-2009

Declaro que há interesse dessa Secretaria na realização do Projeto "Análise e monitoramento das demandas judiciais para o tratamento da artrite reumatóide e psoríase" coordenado pela Profa. Dra. Luciane Cruz Lopes.

Estaremos disponibilizando as informações necessárias para auxiliar na execução do mesmo.

Atenciosamente,

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'L. R. B.', written over a horizontal line.

LUIZ ROBERTO BARRADAS BARATA
Secretário de Estado da Saúde

ANEXO D – PROTOCOLO CEP N. 011/09

Universidade de Sorocaba

1

Sorocaba, 17 de agosto de 2009.

Protocolo CEP Nº: 011/09

Projeto de Pesquisa: Análise e monitoramento das demandas judiciais para o desfecho da artrite reumatóide e psoríase - PSAR

Pesquisador Responsável: Prof. LUCIANE CRUZ LOPES

Pesquisadores Participantes: IARA ALVES CAMARGO

Parecer Consubstanciado CEP – Uniso

- Aprovado**
 Reprovado

O projeto de pesquisa intitulado "**Análise e monitoramento das demandas judiciais para o desfecho da artrite reumatóide e psoríase - PSAR**", pertencente à área do conhecimento "Ciências da Saúde (Farmácia), sob responsabilidade do Prof. LUCIANE CRUZ LOPES, vinculado a Universidade de Sorocaba e portanto, submetido ao CEP-Uniso, encontra-se adequadamente elaborado visto cumprir com todas às exigências constantes na Resolução nº 196 de 10 de outubro de 1996 do Conselho Nacional de Saúde, órgão ligado ao Ministério da Saúde.

Os autores propõem avaliar o desfecho, efetividade e segurança dos medicamentos imunológicos fornecidos por via judicial para tratar psoríase e artrite reumatóide no Estado de São Paulo, visando contribuir para o aprimoramento da Assistência Farmacêutica. O projeto justifica-se baseado na legislação vigente.

Para isto serão analisados os processos judiciais impetrados contra o governo nos períodos de janeiro de 2003 a dezembro de 2008, utilizando como base de pesquisa o SCJ (Sistema de Informações das ações judiciais da Secretaria de Estado de Saúde de São Paulo. Serão incluídos na análise os processos correspondentes as ações judiciais envolvendo os medicamentos em questão. Posteriormente serão



Universidade de Sorocaba

2

aplicados questionários com os indivíduos previamente contactados e que aceitaram participar do projeto mediante assinatura do TCLE.

O projeto será parte de responsabilidade do SES-SP (Sistema de Controle Jurídico da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo) e parte de responsabilidade dos pesquisadores, que encaminharão o projeto a agências de fomento e instituições governamentais.

Os pesquisadores envolvidos no projeto estão devidamente identificados, sendo estes os responsáveis pela coleta dos dados, que ocorrerá mediante assinatura, por parte dos sujeitos da pesquisa, de termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Tal documento encontra-se adequadamente elaborado, cumprindo com as exigências realizadas pela Resolução 196/96, apresentando linguagem clara e objetiva, objetivos e procedimentos da pesquisa em curso, riscos e desconfortos esperados, além de informar sobre a não remuneração pela participação no estudo. Também garante o sigilo das informações fornecidas.

Frente ao exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Sorocaba (CEP-Uniso), considera não haver nada que desabone o referido projeto a aprovação. Projeto APROVADO.

Prof. RENATA DE LIMA
Coordenador do CEP-Uniso

Obs.: (ENVIO DE RELATÓRIOS OU NOVA APRESENTAÇÃO DE PROJETO)

ANEXO E - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (1)**SEGURANÇA E EFETIVIDADE DE BIOLÓGICOS – Outubro de 2010**

Essa entrevista é parte de um projeto de pesquisa que está sendo conduzido pela Universidade de Sorocaba- UNISO dentro do programa de mestrado em Ciências Farmacêuticas na linha de uso racional de medicamentos. Tem o apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo- FAPESP e da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo - SES/SP. Foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade de Sorocaba, Protocolo nº 031/10).

Estamos preocupados com o uso de medicamentos que produzem efeitos adversos importantes e cujos dados não existem em trabalhos realizados no Brasil. Assim, nossa pesquisa visa:

- Identificar o medicamento de uso contínuo que está sendo utilizado e o acompanhamento médico realizado;
- Verificar se existem benefícios e eficácia do medicamento;
- Avaliar os riscos à saúde, segurança e possíveis reações adversas do medicamento e o atendimento proporcionado pelos profissionais que fornecem ou forneciam o medicamento no local de sua distribuição sob a responsabilidade da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo - SES/SP.
- Atenção:

Por força da legislação que protege os sujeitos da pesquisa com seres humanos no Brasil, é necessário que seus participantes se identifiquem, conheçam os objetivos do estudo e concordem com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE, em anexo.

As informações obtidas serão usadas para finalidade científica, sendo resguardado o anonimato e o sigilo dos dados individuais.

Sua participação é fundamental para o aperfeiçoamento da Assistência Farmacêutica no Brasil e contribuirá para melhoria do acesso aos medicamentos às pessoas que deles necessitam.

Este projeto também tem como objetivo levantar informações acerca da evolução clínica e possíveis eventos adversos aos medicamentos biológicos de pacientes portadores de artrite reumatoide e psoríase beneficiados por ações judiciais no Estado de São Paulo. Como decorrência do estudo proposto neste projeto inexistem riscos à saúde dos sujeitos ao mesmo submetidos.

DECLARAÇÃO

Eu..... (nome do (a) paciente), abaixo identificado (a) e firmado (a), declaro ter sido informado (a) claramente sobre a pesquisa.

Os termos do questionário médicos foram explicados e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas pelo pesquisador

Expresso também minha concordância e espontânea vontade em submeter-me à referida pesquisa declarando que:

Fui claramente informado (a) de que os dados da pesquisa serão utilizados em publicações científicas com o objetivo de melhorar as informações sobre o emprego de medicamentos biológicos na população portadora de psoríase e artrite psoriática.

Autorizo o pesquisador a fazer uso de informações relativas ao meu tratamento, para fins de pesquisa, desde que assegurado o anonimato.

Declaro, finalmente, ter compreendido e concordado com todos os termos deste Consentimento livre e esclarecido. Assim, o faço por livre e espontânea vontade.

Paciente:.....

Documento de identidade:.....

Sexo:.....

Idade:.....

Endereço:.....

Cidade:..... CEP: Telefone: ().....

Responsável legal (quando for o caso):.....

Documento de identidade do responsável legal:.....

Assinatura do paciente ou do responsável legal:.....

Pesquisador:.....

RG.....

UF:.....

Endereço:.....

Cidade:..... CEP: Telefone: ().....

Assinatura

ANEXO F - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (2)

Essa entrevista é um projeto de pesquisa conduzido pela Universidade de Sorocaba, com apoio da FAPESP e da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo.

Preocupada com sua qualidade de vida, a pesquisa tem como objetivo saber se há/houve algum efeito indesejado com o uso do medicamento para o tratamento da sua doença (_____).

As informações obtidas serão usadas para finalidade científica e sua identidade será resguardada em sigilo. Para isso, sua participação é fundamental.

Há alguma dúvida? Concorda em participar espontaneamente da pesquisa, sim ou não?