

Universidade do Vale do Paraíba
Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento
Programa de Mestrado Profissional em Bioengenharia

Luciana Claudina Ansante

**EFEITOS ADVERSOS DE BIOFÁRMACOS PARA ARTRITE REUMATOIDE:
AVALIAÇÃO NO VIGIACCESS (OMS)**

São José dos Campos
2020

Luciana Claudina Ansante

**Efeitos adversos de biofármacos para artrite reumatoide:
avaliação no VigiAccess (OMS)**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Mestrado Profissional em Bioengenharia, como complementação dos créditos necessários para obtenção do grau de Mestre em Engenharia Biomédica.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Barja

São José dos Campos
2020

TERMO DE AUTORIZAÇÃO DE DIVULGAÇÃO DA OBRA

Ficha catalográfica

Ansante, Luciana Claudina

Efeitos adversos de biofármacos para artrite reumatoide :
avaliação no VigiAccess (OMS) / Luciana Claudina Ansante;
orientador, Pau Barja. - São José dos Campos, SP, 2020.

1 CD-ROM, 49 p.

Dissertação (Mestrado Profissional) - Universidade do Vale do
Paraíba, São José dos Campos. Programa de Pós-Graduação em
Bioengenharia.

Inclui referências

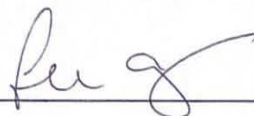
1. Bioengenharia. 2. Artrite Reumatoide. 3. Biofármacos. 4.
VigiAccess . 5. Efeitos adversos. I. Barja, Pau, orient. II.
Universidade do Vale do Paraíba. Programa de Pós-Graduação em
Bioengenharia. III. Título.

Eu, Luciana Claudina Ansante, autor(a) da obra acima referenciada:

Autorizo a divulgação total ou parcial da obra impressa, digital ou fixada em
outro tipo de mídia, bem como, a sua reprodução total ou parcial, devendo o
usuário da reprodução atribuir os créditos ao autor da obra, citando a fonte.

Declaro, para todos os fins e efeitos de direito, que o Trabalho foi elaborado
respeitando os princípios da moral e da ética e não violou qualquer direito de
propriedade intelectual sob pena de responder civil, criminal, ética e
profissionalmente por meus atos.

São José dos Campos, 01 de Fevereiro de 2021.



Autor(a) da Obra

Data da defesa: 10 / 12 / 2020

LUCIANA CLAUDINA ANSANTE

**“EFEITOS ADVERSOS DE BIOFÁRMACOS PARA ARTRITE REUMATÓIDE:
AVALIAÇÃO NO VIGIACCESS (OMS).”**

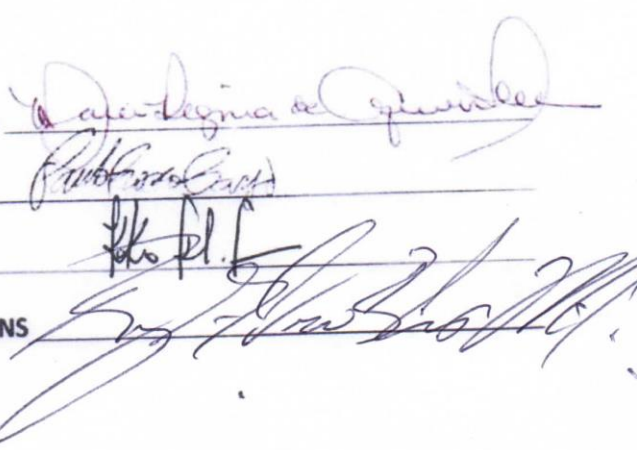
Dissertação aprovada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre, do Programa de Pós-Graduação em Bioengenharia, do Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento da Universidade do Vale do Paraíba – Univap, pela seguinte banca examinadora:

PROF.^ª DR.^ª MARIA REGINA DE AQUINO SILVA

PROF. DR. PAULO ROXO BARJA

PROF.^ª DR.^ª KUMIKO KOIBUCHI SAKANE

PROF. DR. RODRIGO ALVARO B. LOPES-MARTINS



Prof.^ª Dr.^ª Lúcia Vieira

Diretora do IP&D – Univap

São José dos Campos, 10 de dezembro de 2020.

Dedico este trabalho à minha mãe.
Seu carinho e incentivo me impulsionaram, principalmente nos momentos mais difíceis.

AGRADECIMENTOS

Início os agradecimentos por meus pais que sempre ofereceram condições, oportunidades e incentivos para que eu me dedicasse aos meus estudos.

Ao meu companheiro por entender minhas faltas e me transmitir tranquilidade e amor. Agradeço à minha filha, por seus carinhos e por ser a alegria dos meus dias.

Para a Tia Rose, sua vibração e apoio foram força motriz para que eu não desistisse.

Simone, com seus conhecimentos acadêmicos, suas dicas, as discussões de resultados e toda a ajuda incondicional para que eu pudesse completar essa etapa. Não tenho palavras suficientes para expressar a gratidão que sinto em meu coração.

Ao Prof. Dr. Paulo Barja, obrigada por ter aceitado ser meu orientador, por ser tão paciente e por me transmitir tanta tranquilidade ao longo dessa jornada.

Olho para todos nominados aqui e com meu coração agradeço a cada um pelo tanto que me ajudaram. Esta luta não foi só minha, mas de todos os que estiveram ao meu lado.

RESUMO

Segundo define a OMS, os efeitos adversos são respostas nocivas ou não intencionais do organismo frente a um medicamento. Esses efeitos geram profundos impactos no sistema de saúde, afetando inclusive o custo da prestação de serviços de saúde, na medida em que podem gerar atendimentos de emergência, hospitalizações, incapacitação provisória ou permanente e mortalidade. O objetivo deste trabalho é analisar as ocorrências de efeitos adversos, dos medicamentos utilizados no tratamento da artrite reumatoide: Adalimumabe, Etanercepte, Infliximabe e Golimumabe, utilizando a base de dados VigiAccess da Organização Mundial da Saúde e levantamento de vendas utilizando a plataforma *Druganalyst*. Os efeitos adversos mais comuns relatados foram “Desordens gerais e condições do local de administração”. Dentro da categoria de Perturbações Gerais, a subcategoria “medicamento não efetivo” (drug ineffective) foi a mais comum. A comparação entre o volume anual de notificações e as categorias de “Desordens gerais e condições do local de administração” demonstra que tanto o Infliximabe, quanto o Golimumabe apresentam a condição “medicamento não efetivo” com o maior número de notificações. Isso é observado no Infliximabe, enquanto o Etanercepte apresenta como maior queixa “Dor no local da injeção”. A comparação dos dados do VigiAccess demonstra que Adalimumabe e Infliximabe possuem quantitativos de registros de efeitos adversos próximos para o local de administração do medicamento similares, assim como Etanercepte e Golimumabe também apresentam grande parte de seus registros de notificações concentradas nessa categoria. Algumas reações dermatológicas do local da injeção incluem: vermelhidão, coceira, hematomas, dor, inchaço e irritação. Acredita-se que alguns dos fatores de risco para o desenvolvimento destas reações estejam relacionados ao tratamento concomitante com medicamentos imunossupressivos, má-nutrição, idade e comorbidades, como doença crônica pulmonar, alcoolismo e diabetes mellitus. Outra notificação encontrada nos resultados: a condição “medicamento não efetivo”, pode ocorrer com maior frequência em pacientes com artrite reumatoide em tratamento com medicamentos antifator de necrose tumoral (TNF). De acordo com os resultados apresentados, um medicamento para a Artrite Reumatoide notificado como não efetivo pode ser a resultante de um esquema de tratamento que prevê a troca de medicamento, em vista da severidade do quadro clínico. Esquemas de tratamento baseados em mineração de dados beneficiam-se dos resultados de estudos dos efeitos adversos, ao indicar os tratamentos mais eficazes e com menor probabilidade de reações para aos pacientes.

Descritores: Artrite Reumatoide. Adalimumabe. Etanercepte. Infliximabe e Golimumabe. Efeitos Adversos

**ADVERSE EFFECTS OF BIOPHARMACEUTICALS FOR RHEUMATOID
ARTHRITIS: VIGIACCESS' (WHO) EVALUATION
ABSTRACT**

As defined by the WHO, adverse effects are harmful or unintended responses of the organism to a medication. These effects have profound impacts on the health system, including affecting the cost of providing health services, as they can generate emergency care, hospitalizations, temporary or permanent disability and mortality. The objective of this work is to analyze the occurrences of adverse effects classified as ineffective drugs, the drugs used in the treatment of rheumatoid arthritis: Adalimumabe, Etanercepte, Infliximabe and Golimumabe, using the database of the World Health Organization VigiAccess and survey of sales using the Druganalyst platform. The most common reported adverse effects were "General disorders and conditions at the site of administration". Within the category of General Disorders, the subcategory "ineffective medicine" (drug ineffective) was the most common. The comparison between the annual volume of notifications and the categories of "General disorders and conditions of the place of administration" shows that both Infliximabe and Golimumabe present the condition "ineffective medication" with the highest number of notifications. This is seen in Infliximabe, while Etanercepte has the biggest complaint "Pain at the injection site". The comparison of VigiAccess data shows that Adalimumabe and Infliximabe have similar numbers of adverse events records close to the place of administration of the drug, as well as Etanercepte and Golimumabe also present much of their reporting records concentrated in this category. Some dermatological reactions at the injection site include redness, itching, bruising, pain, swelling and irritation. It is believed that some of the risk factors for the development of these reactions are related to the concomitant treatment with immunosuppressive drugs, malnutrition, age and comorbidities, such as chronic lung disease, alcoholism and diabetes mellitus. Another notification found in the results: "ineffective drug", is a finding that can occur more frequently in patients with rheumatoid arthritis undergoing treatment with tumor necrosis factor (TNF) drugs. According to the results presented, a drug for Rheumatoid Arthritis reported as ineffective may be the result of a treatment regimen that provides for the exchange of medication, in view of the severity of the clinical condition. Treatment schemes based on data mining benefit from the results of adverse effects studies, by designing the most effective treatments and least likely to react to patients.

Key words: Rheumatoid Arthritis. Adalimumabe. Etanercepte. Infliximabe and Golimumabe. Adverse Effects.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Fluxograma para tratamento de artrite reumatoide	19
Figura 2. Adalimumabe, Notificações de Efeitos Adversos por ano (período considerado de 2000 a 2020).	25
Figura 3. Etanercepte, notificações de Efeitos Adversos por ano (período considerado de 1998 a 2020).	26
Figura 4. Golimumabe. Notificações de Efeitos Adversos por ano (período considerado de 2008 a 2020).	27
Figura 5. Infliximabe, Notificações de Efeitos Adversos por ano (período considerado de 2000 a 2020).	28
Figura 6. Comparação entre a quantidade de efeitos adversos notificados dos medicamentos: Adalimumabe, Golimumabe, Infliximabe e Etanercepte, já incluídos os dados de 2020 (até final de setembro).....	30
Figura 7. Comparação volume de vendas dos medicamentos: Golimumabe, Infliximabe e Etanercepte em 2018 e 2019 no mundo.	32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Categorias com maior número de notificações de Efeitos Adversos, verificadas entre 1998 ao final de setembro de 2020.	22
Tabela 2. Peso percentual de cada uma das categorias com maior número de notificações de Efeitos Adversos, por medicamento, verificado entre 1998 ao final de setembro de 2020.....	23
Tabela 3. Subcategorias de “Desordens gerais e condições do local de administração”, verificadas entre 1998 ao final de setembro de 2020.	23
Tabela 4. Valores dos parâmetros de ajuste das curvas apresentadas nas Figuras 2 a 5, acompanhados do coeficiente de determinação (r^2).....	29
Tabela 5. Demanda dos principais medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica adquiridos de forma centralizada pelo Ministério da Saúde no período de 2010 a 2019.....	34
Tabela 6. Vias de administração e posologia preconizados na versão mais atual do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Artrite Reumatoide.	35
Tabela 7. Comparação entre o número esperado de registros de notificações de efeitos adversos (a partir da curva histórica de cada medicamento) e o número efetivo (projeção a partir dos primeiros nove meses de 2020)	36

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINE	Anti-inflamatórios Não-Esteroides
AR	Artrite Reumatoide
MMCDs	Medicamentos Modificadores do Curso da Doença
MMCDbio	Medicamentos Modificadores do Curso da Doença Biológicos
MMCDsae	Medicamentos Modificadores do Curso da Doença Sintéticos e Alvo-Específicos
MTX	Metotrexato
SUS	Sistema Único de Saúde
TNF	Fatores de Necrose Tumoral Alfa (sigla em inglês: TNF – Tumor Necrosis Factor)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
1.1	OBJETIVOS GERAIS	14
1.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
2	REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1	O CICLO DE VIDA DE UM MEDICAMENTO	16
2.2	ARTRITE REUMATOIDE E TRATAMENTOS	17
2.3	BIG DATA E VIGIACCESS	19
3	MATERIAIS E MÉTODOS	21
4	RESULTADOS	22
4.1	EFEITOS ADVERSOS	22
4.2	EVOLUÇÃO TEMPORAL DO NÚMERO DE REGISTROS DAS NOTIFICAÇÕES DE EFEITOS ADVERSOS (Base anual)	24
4.3	VOLUME DE VENDAS GLOBAL	31
4.4	DEMANDA NACIONAL	33
4.5	O ANO DE 2020	36
5	DISCUSSÃO	37
5.1	DESAFIOS DA PESQUISA	37
5.2	ANÁLISE DOS RESULTADOS	38
5.3	EFEITOS DA PANDEMIA COVID19	40
6	CONCLUSÕES	43
	REFERÊNCIAS	44

1 INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde (OMS) (WHO, 2019) aponta que 134 milhões de reações adversas a medicamentos ocorrem anualmente em hospitais de países com renda de baixa a média, resultando em 2,6 milhões de mortes. Dentro desse montante, dois terços das reações adversas poderiam ter sido evitadas com uma orientação médica correta (WHO, 2019). Ainda, quatro em cada dez pacientes são vítimas de erros no atendimento primário e no pós-consulta (WHO, 2019). Esses erros estão relacionados com diagnóstico, prescrição e uso de medicamentos. A OMS afirma que 80% desses erros podem ser prevenidos (WHO, 2019).

Nos países membros da OCDE (Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico), dentro os quais está o Brasil, estima-se que 15% dos gastos hospitalares estão relacionados às consequências de efeitos adversos a medicamentos (WHO, 2019).

Os efeitos adversos dos medicamentos, também denominados eventos adversos, dos medicamentos são monitorados e prevenidos através do monitoramento da farmacovigilância. Essa atividade pode ser lenta e custosa, requer a coleta de informações sobre pacientes e medicamentos e pode depender em todo ou em parte da notificação espontânea da equipe de saúde e pacientes (LEDIEU *et al.*, 2018).

A partir da metade do século XIX, passou-se a adotar uma postura mais sistematizada quanto aos usos e efeitos dos medicamentos (SILVA, 2018). Assim, por meio dos efeitos adversos de medicamentos, é possível traçar o perfil da segurança no uso do medicamento (SILVA, 2018).

A partir de 1961, com a identificação da talidomida como a responsável por milhares de defeitos congênitos, que a farmacovigilância e os sinais de alerta para os efeitos adversos dos medicamentos evoluíram de uma análise de casos individuais, para séries de casos e subnotificações (SILVA, 2018).

De forma concomitante ao aumento do volume de dados, também houve o expressivo desenvolvimento das técnicas de coleta e análise das notificações, desenvolvendo-se assim estratégias de mineração de dados (TUBERT-BITTER; BEGAUD; AHMED, 2016; ZIDI; BARTEGI; BEN AMOR, 2011).

O VigiAccess é um repositório com centenas de milhares de registros de notificações de efeitos adversos (WHO, 2020). A utilização de *big data* (grande banco

de dados) em farmacovigilância envolve a identificação de associações entre medicamentos e efeitos adversos, através da mineração de dados, a qual utiliza várias fontes eletrônicas, incluindo notificações de efeitos adversos, literatura médica, relatórios eletrônicos de saúde e mídias sociais (VENTOLA, 2018).

Dentre os diversos efeitos adversos para medicamentos que podem ser consultados no VigiAccess, essa dissertação foca-se em medicamentos biológicos para o tratamento da Artrite Reumatoide.

Os medicamentos biológicos (também chamados de biofármacos) são provenientes de sistemas vivos (células de mamíferos, bactérias, leveduras, por exemplo) e compreendem vários produtos: vacinas, componentes sanguíneos, terapia com proteínas recombinantes, dentre outras aplicações (BARATA, 2017). Esses medicamentos podem, ainda, serem classificados de uma forma mais restrita como aqueles que modulam o funcionamento do sistema imunológico (BARATA, 2017).

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune, uma atrofia inflamatória, com etiologia associada a eventos desregulatórios imunológicos no estroma do tecido, os quais resultam em inflamação e destruição da sinóvia e articulações (FIRESTEIN; MCINNES, 2017; REN *et al.*, 2020).

Os medicamentos Adalimumabe, Etanercepte, Golimumabe e Infliximabe são utilizados em todo o mundo para o tratamento da AR e seus efeitos adversos são de fácil rastreabilidade.

1.1 OBJETIVOS GERAIS

Analisar as ocorrências de efeitos adversos classificados como medicamentos não efetivos, dos medicamentos utilizados no tratamento da artrite reumatoide: Adalimumabe, Etanercepte, Infliximabe e Golimumabe, utilizando a base de dados VigiAccess da Organização Mundial da Saúde.

1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar a evolução dos efeitos adversos, no período de 1998 até final de setembro de 2020, para os medicamentos citados.

Realizar levantamento de vendas utilizando a plataforma Druganalyst.

Elaborar o ajuste teórico não linear das curvas do número de reclamações em função do ano utilizando o programa MicroCal Origin 7.5 (empregando Curva de Boltzmann).

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 O CICLO DE VIDA DE UM MEDICAMENTO

O ciclo de vida de um novo medicamento inicia-se com os ensaios pré-clínicos (denominada Fase 1), utilizando culturas de células e modelos animais e na fase seguinte (Fase 2) iniciam os testes com a população alvo. A partir dessa fase, é possível estabelecer taxas de incidência e prevalência, que em conjunto com outros indicadores, como letalidade ou qualidade de vida, justificam a utilização clínica do medicamento e a aprovação pelos órgãos governamentais de vigilância sanitária (NOUR; PLOURDE, 2018).

Na fase clínica de testes (Fase 3), há uma ampliação não só da população testada, mas do volume de dados obtidos sobre a segurança do medicamento e efeitos adversos esperados, os quais podem ser utilizados para ações de vigilância pós-mercado (NOUR; PLOURDE, 2018).

O perfil de segurança e eficácia é obtido por meio da análise dos ensaios clínicos (fase 3) de produtos novos ou da revisão bibliográfica de utilização em diferentes subgrupos populacionais em produtos de uso tradicional.

Para as cópias, genéricos e similares, não há necessidade de repetir os ensaios clínicos (fase 3), desde que seja comprovada equivalência farmacêutica (teste in vitro, para comprovar que têm a mesma formulação) e bioequivalência (teste in vivo - biodisponibilidade relativa - para comprovar que têm a mesma absorção e distribuição na corrente sanguínea) para os que necessitam ser absorvidos pelo trato gastrointestinal. Os medicamentos de referência são aqueles que tiveram eficácia e segurança comprovadas por ensaio clínico de fase 3 (além de terem sido aprovados nas fases 1 e 2) (BRASIL, 2004, p.4).

A Fase 4, que pode durar vários anos e alcança milhares de participantes de pesquisa, tem como foco especialmente a Farmacovigilância e a avaliação não só da experiência do produto, quanto novas indicações para a utilização do medicamento (INCA, 2018).

2.2 ARTRITE REUMATOIDE E TRATAMENTOS

Primariamente, a Artrite Reumatoide (AR) foi associada à descoberta de anticorpos anti-imunoglobulina G (IgG), conhecidos como fatores reumatoides, posteriormente o mecanismo da autorreatividade tornou-se mais relevante (FIRESTEIN; MCINNES, 2017). Esse mecanismo é uma desordem da imunidade inata, compreendida pelos seguintes eventos: ativação do complemento e resposta imune adaptativa contra os próprios anticorpos do organismo (FIRESTEIN; MCINNES, 2017). Na AR há atuação de autoanticorpos que têm como alvo a imunoglobulina G (conhecida como fator reumatoide) e proteínas citrulinadas (chamadas de anticorpos de antiproteínas citrulinadas) (REN *et al.*, 2020).

Nesta doença, ocorre a modificação de proteínas em uma etapa pós-translacional e há ativação de cascatas de sinalização de citocinas desreguladas, conduzindo à ativação de osteoclastos e condrócitos e marcação das células do estroma residentes, que em contrapartida, desenvolviam características semiautônomas que beneficiam a progressão da doença (FIRESTEIN; MCINNES, 2017).

A Artrite Reumatoide é reconhecida como uma doença-imunologicamente mediada e com uma forte influência genética (FIRESTEIN; MCINNES, 2017) e manifesta-se de forma diferente entre os pacientes e de acordo com os estágios da doença (REN *et al.*, 2020). Há vários fatores de risco potenciais para o desenvolvimento da doença e representam interações entre os genes e o ambiente (AREND; FIRESTEIN, 2012).

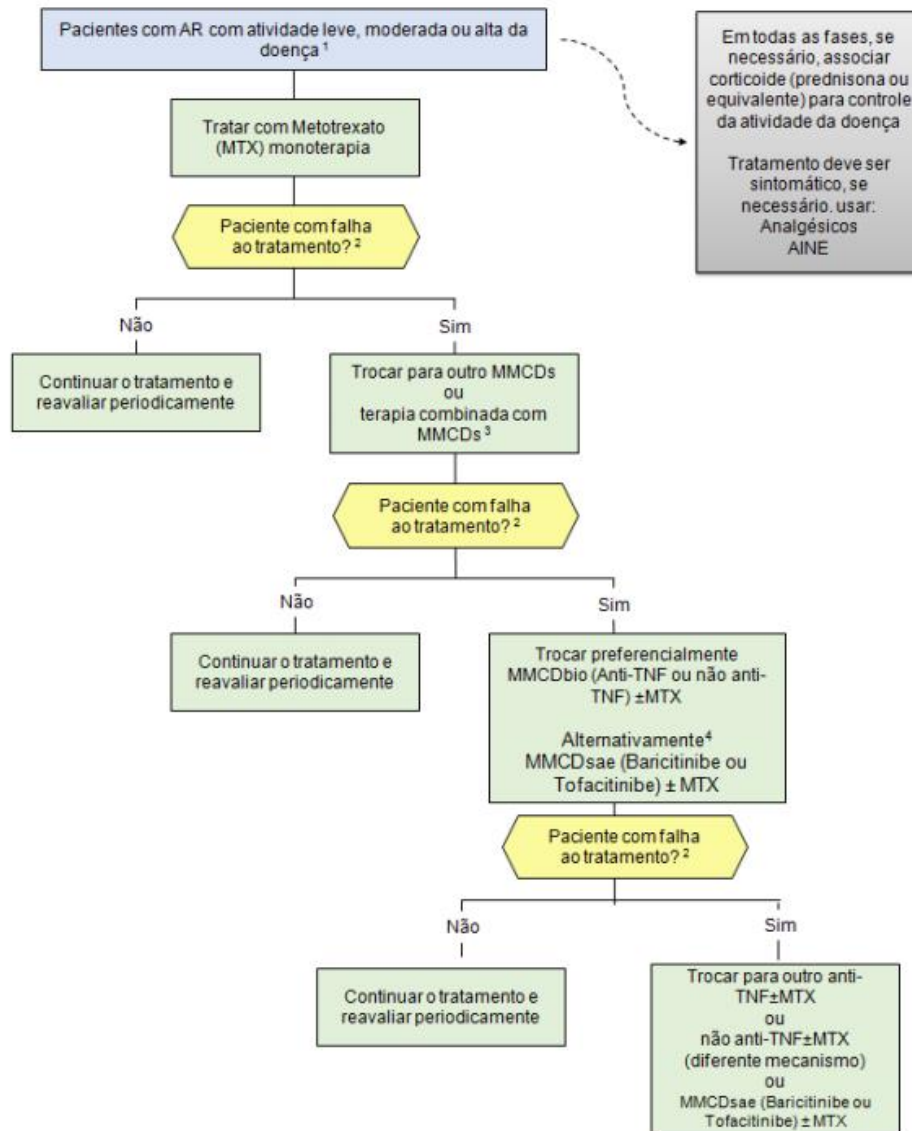
A detecção sorológica de autoanticorpos é um indicador do diagnóstico e prognóstico da AR (REN *et al.*, 2020). Estudos demonstraram que as citocinas inflamatórias da sinóvia como interleucina-8 (IL-8) pode estimular a proliferação de osteoclastos e o resultado é a reabsorção óssea em pacientes com AR (REN *et al.*, 2020).

Medicamentos que têm como alvo o TNF alfa (Adalimumabe, Etanercepte, Golimumabe, Certolizumab, Infliximabe e biossimilares), atuam reduzindo células endoteliais do estroma, assim como reduzem a diferenciação e ativação dos osteoclastos e a expressão de citocinas (como a IL6), além de modificar o padrão de migração celular (FIRESTEIN; MCINNES, 2017).

O Ministério da Saúde apresentou em junho de 2020 a revisão do “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide” (BRASIL, 2020). Neste documento são apresentadas diretrizes para o tratamento medicamentoso da artrite reumatoide. Na primeira etapa a indicação é pela utilização de “medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos”: metotrexato, leflunomida, sulfassalazina, cloroquina e hidroxicloroquina (BRASIL, 2020).

Na segunda etapa recomenda-se a associação de metotrexato com “medicamentos modificadores do curso da doença biológicos”: Abatacept, Adalimumabe, Certolizumabepegol, Etanercepte, Golimumabe, Infliximabe, Rituximab, Tocilizumab (BRASIL, 2020). Ou ainda a utilização concomitante ou não de Baricitinibe ou Tofacitinibe, “medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos alvo específico) (BRASIL, 2020).

Durante todo o curso da doença e utilização dos medicamentos, podem surgir diversos efeitos adversos, e dentre eles a ineficácia do medicamento. Nesses casos, o protocolo (BRASIL, 2020) recomenda que o medicamento seja trocado dentro do mesmo grupo, por exemplo: Infliximabe por Golimumabe, conforme é apresentado na Figura 1.

Figura 1. Fluxograma para tratamento de artrite reumatoide¹

Fonte: BRASIL, 2020

2.3 BIG DATA E VIGIACCESS

Com o aumento do número de usuários e das notificações das reações aos medicamentos (registrados sob as expressões *drug reactions*, *adverse effects* ou

1. Tratamento com meta terapêutica: remissão ou baixa atividade da doença (reavaliar periodicamente). 2. A suspensão do tratamento pode se dar por efeitos adversos intoleráveis ou por falha terapêutica (não atingimento de meta terapêutica). Para avaliar a eficácia, deve-se aguardar pelo menos três meses do tratamento vigente, não devendo ser trocada de linha ou etapa terapêutica em intervalo de tempo inferior. 3. Considerar a substituição o uso de metotrexato (MTX) injetável nas combinações de terapias duplas ou triplas.

events), tornou-se necessário criar estratégias e ferramentas que permitissem a análise de grandes bancos de dados (*database*) ou mesmo uma avaliação mais cuidadosa de dados epidemiológicos (MARO *et al.*, 2017) e prontuários médicos (CHOI *et al.*, 2019). Esse processo de busca e análise passou a ser chamado de mineração de dados (*data mining*). Outras análises incluem mídias sociais (CHEN *et al.*, 2018) buscando relatos não notificados pelas vias convencionais.

O banco de dados Banco de Dados do Instituto de Notificação de Eventos Adversos da Coreia, do Instituto de Segurança e Gerenciamento de Riscos (da sigla em inglês KIDS-KD) foi utilizado para eventos adversos de inibidores do fator de necrose tumoral alfa (TNF α) na Coreia do Sul. Foram analisadas notificações dos eventos adversos induzidas por Adalimumabe, Infliximabe e Etanercepte coletadas entre 2005 e 2016. Os métodos *Proportional Reporting Ratio* (PRR), *Reporting Odds Ratio* (ROR) e *Information Component* (IC), comparando-se os relatos aos rótulos de medicamentos nos EUA e Coreia. Análise de regressão logística identificou eventos adversos mais prováveis. Também foram identificados sete novos sinais: dois para Adalimumabe (erro de medicação e falha do medicamento), dois para Infliximabe (palpitações e sensação de alteração de temperatura) e três para Etanercepte (hiperqueratose, acne e neoplasia da tireoide maligna) (HA *et al.*, 2019).

Nos Estados Unidos desde 1990, o *Food and Drug Administration* (FDA) adota a mineração de dados com o objetivo de analisar o aumento contínuo de notificações e acelerar a identificação de potenciais riscos de segurança à saúde dos usuários de medicamentos (DUGGIRALA *et al.*, 2016).

O VigiBase é um repositório *big data* da OMS para efeitos adversos, mantido pelo Centro de Monitoramento Uppsala (Uppsala Monitoring Centre – UMC) (BURMESTER *et al.*, 2020). As informações coletadas por autoridades locais em vigilância farmacológica são provenientes de centenas de países, de todos os continentes, incluindo o Brasil (BURMESTER *et al.*, 2020).

As informações do VigiBase podem ser acessadas através do VigiAccess (<http://www.vigiaccess.org/>), um banco de dados público da OMS que permite a visualização das informações agregadas (BURMESTER *et al.*, 2020).

3 MATERIAIS E MÉTODOS

VigiAccess é um banco de dados eletrônico com acesso público, acessado por meio do link <http://www.vigiaccess.org/>. Buscando os termos: Adalimumabe, Etanercepte, Golimumabe e Infliximabe, obteve-se uma lista de categorias gerais dos efeitos adversos para cada medicamento, e dentro dessas listas, subcategorias. Os dados foram obtidos no período de 1998 ao final de setembro de 2020.

O levantamento de vendas utilizou a plataforma Druganalyst (link de acesso <https://druganalyst.com/>), que faz uma consultoria e curadoria dos dados de vendas dos medicamentos no mundo. Os dados consultados na Druganalyst estavam disponíveis gratuitamente e agrupados para os anos de 2019 e 2020.

Todos os dados foram armazenados após coleta em planilhas Excel.

As fontes de dados consultadas: VigiAccess e Druganalyst, cobram pelo acesso completo aos dados. Essa limitação de acesso definiu as datas consultadas.

O ajuste teórico das curvas do número de reclamações em função do ano empregou o programa MicroCal Origin 7.5, com o ajuste não linear empregando Curva de Boltzmann. A escolha da curva de ajuste partiu da observação dos dados, aliada ao histórico de aplicações da curva de Boltzmann em diferentes análises de evolução temporal na área da Saúde, em processos de solubilização (BARBOZA et al, 2008; BARJA et al, 2010) e em análises da cinética de penetração de fármacos (BARJA; VELOSO, 2010; MOTA; CARVALHO; CARVALHO; BARJA, 2011).

A previsão de número de reclamações para 2020 foi efetuada a partir deste ajuste, comparando-se posteriormente o valor previsto pelo ajuste com a projeção do valor real efetivo.

4 RESULTADOS

4.1 EFEITOS ADVERSOS

Durante o período de 1999 a 2020, foram registradas, no total, mais de 700 mil notificações de efeitos adversos de Adalimumabe, cerca de 650 mil no caso de Etanercepte, 40 mil para Golimumabe e mais de 190 mil para Infliximabe. A Tabela 1 mostra os efeitos adversos mais comuns relatados para cada medicamento; em todos eles, o efeito adverso mais comum corresponde a “Desordens gerais e condições do local de administração” (*General disorders and administration site conditions*) (Tabela 1).

Tabela 1 Categorias com maior número de notificações de Efeitos Adversos, verificadas entre 1998 ao final de setembro de 2020.

Categorias	Medicamento			
	Adalimumabe	Etanercepte	Golimumabe	Infliximabe
Desordens da pele e tecido subcutâneo	75950	67992	3123	21767
Ferimentos, intoxicação e complicações de procedimento	79782	69345	7873	30016
Desordens gastrointestinais	85594	40656	3202	32737
Desordens musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	88487	102508	4231	19869
Infecções e infestações	113432	105777	9536	40548
Desordens gerais e condições do local de administração	258373	268139	11775	46505

Como os números variam muito conforme o medicamento, a Tabela 2 reapresenta os dados acima, informando o peso percentual de cada categoria acima especificada na lista das categorias com maior número de notificações, para cada medicamento. Este procedimento facilita a análise comparativa entre os medicamentos. A última coluna da Tabela 2 apresenta a porcentagem média de cada categoria, para o conjunto de medicamentos avaliado.

Tabela 2. Peso percentual de cada uma das categorias com maior número de notificações de Efeitos Adversos, por medicamento, verificado entre 1998 ao final de setembro de 2020.

Categorias	Medicamento				Média
	Adalimumabe	Etanercepte	Golimumabe	Infliximabe	
Desordens da pele e tecido subcutâneo	11	10	8	11	10
Ferimentos, intoxicação e complicações de procedimento	11	11	20	16	14
Desordens gastrointestinais	12	6	8	17	11
Desordens musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	13	16	11	10	12
Infecções e infestações	16	16	24	21	19
Desordens gerais e condições do local de administração	37	41	30	24	33

A Tabela 3 apresenta as subcategorias do item “Desordens gerais...” para cada medicamento avaliado.

Tabela 3. Subcategorias de “Desordens gerais e condições do local de administração”, verificadas entre 1998 ao final de setembro de 2020.

Medicamento	Subcategorias de “Desordens gerais e condições do local de administração”	Valor absoluto	%
Adalimumabe	Medicamento não efetivo	57381	22,2
	Dor no local da injeção	51411	19,9
	Fatiga	22424	8,8
	Dor	20772	8,7
Etanercepte	Dor no local da injeção	55503	20,7
	Eritema no local da injeção	39887	14,9
	Medicamento não efetivo	36895	13,8
	Dor	23245	8,7
Golimumabe	Medicamento não efetivo	4384	37,2
	Dor	1184	10,1
	Mal-estar	939	8,0
Infliximabe	Medicamento não efetivo	11045	23,8
	Pirexia	3896	8,4
	Piora da condição	3189	6,9
	Dor	3075	6,6

A Tabela 3 mostra que a subcategoria “medicamento não efetivo” (*drug ineffective*) é a mais comumente encontrada para os quatro medicamentos. Uma breve análise global dos dados mostra que a subcategoria “Medicamento não efetivo” responde por 20% dos dados da categoria “Desordens gerais”.

4.2 EVOLUÇÃO TEMPORAL DO NÚMERO DE REGISTROS DAS NOTIFICAÇÕES DE EFEITOS ADVERSOS (Base anual)

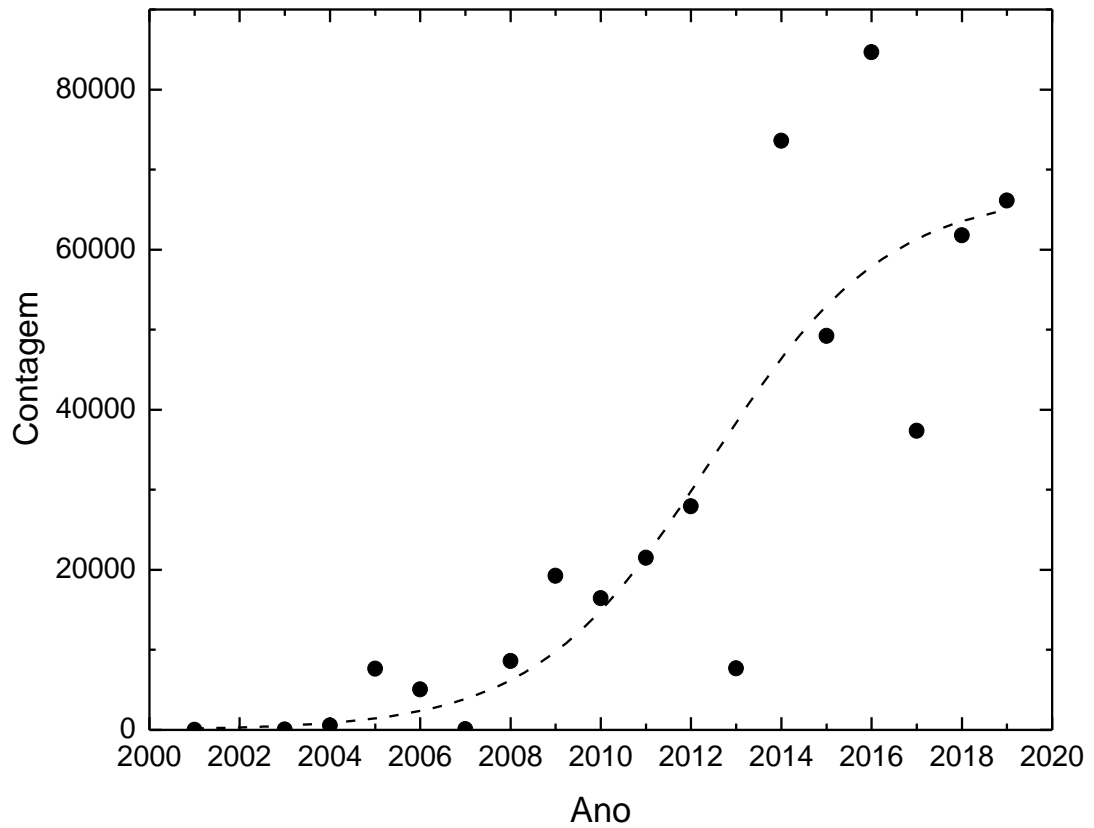
As figuras 2 a 5 mostram a evolução temporal do número de notificações de efeitos adversos (em escala global) para cada um dos medicamentos sob estudo, respectivamente: Golimumabe, Adalimumabe, Infliximabe e Etanercepte. Cada conjunto de dados é acompanhado pela respectiva curva teórica de ajuste. Chama-se a atenção para o fato de que a escala vertical foi ajustada de modo independente para cada gráfico, de modo a facilitar a visualização da curva; assim, os gráficos foram propositalmente elaborados em escalas diferentes, para evitar achatamento de curvas nos casos de medicamentos com menor número de notificações (figuras 4 e 5).

A expressão de ajuste (Boltzmann curve) é dada por:

$$C(t) = A - \frac{A}{1 + e^{(t-t_0)/dt}}$$

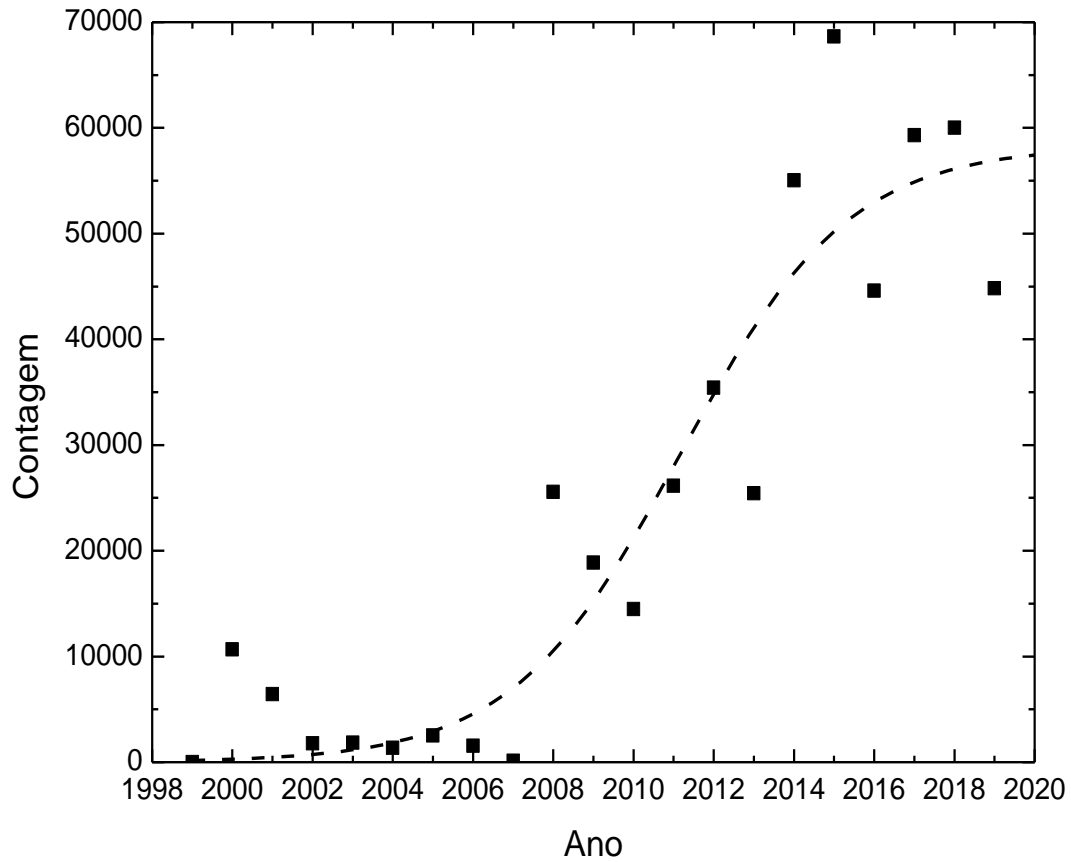
Nesta expressão, $C(t)$ é a contagem de reclamações em função do tempo (medido em anos), A é o valor de equilíbrio para o número de reclamações (e é uma função da produção total do medicamento), t é o tempo (em anos), t_0 é o tempo em que a curva atinge sua meia-saturação e dt , a largura da subida.

Figura 2. Adalimumabe, Notificações de Efeitos Adversos por ano (período considerado de 2000 a 2020).



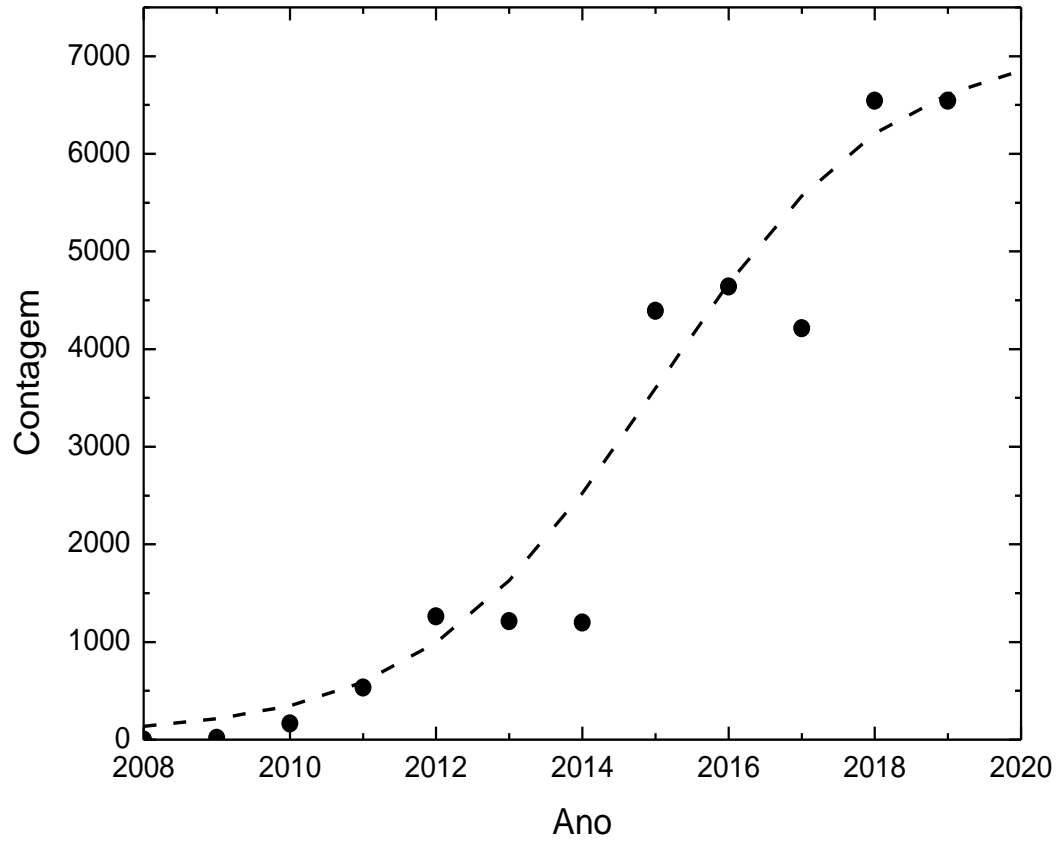
Fonte: Elaboração própria a partir de dados disponibilizados pela OMS (WHO, 2020).

Figura 3. Etanercepte, notificações de Efeitos Adversos por ano (período considerado de 1998 a 2020).



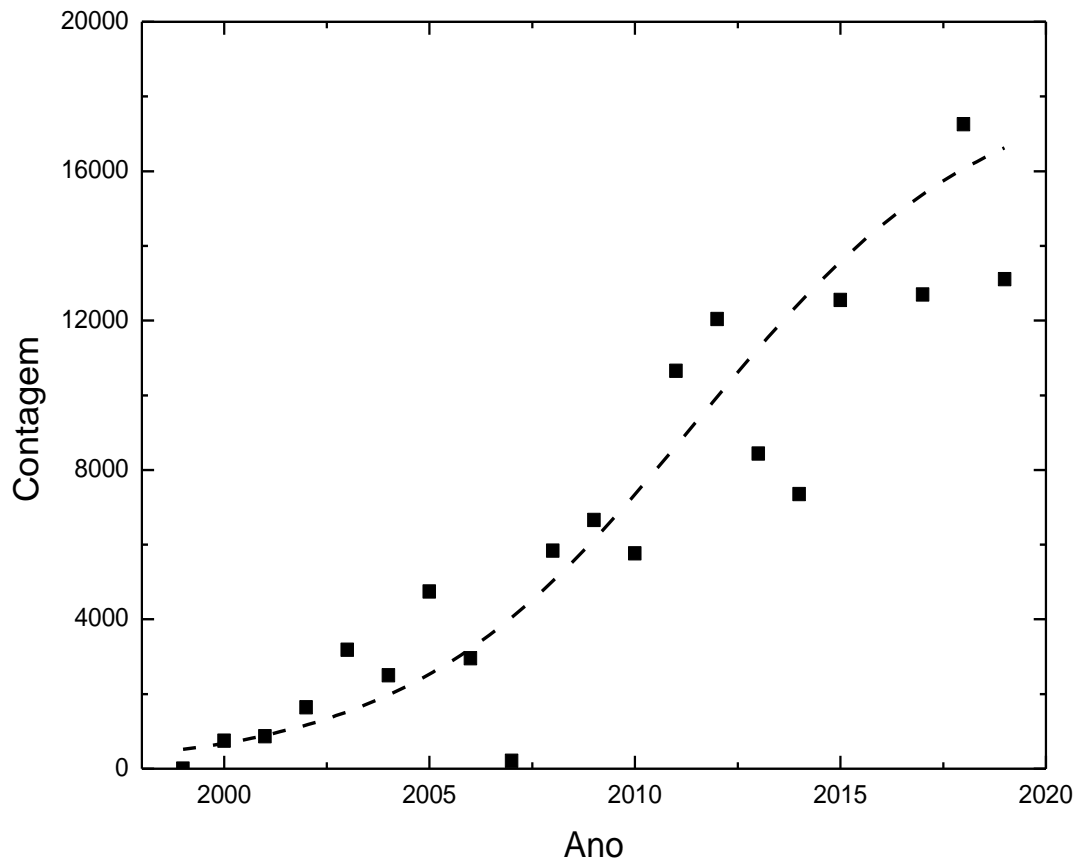
Fonte: Elaboração própria a partir de dados disponibilizados pela OMS (WHO, 2020).

Figura 4. Golimumabe. Notificações de Efeitos Adversos por ano (período considerado de 2008 a 2020).



Fonte: Elaboração própria a partir de dados disponibilizados pela OMS (WHO, 2020).

Figura 5. Infliximabe, Notificações de Efeitos Adversos por ano (período considerado de 2000 a 2020).



Fonte: Elaboração própria a partir de dados disponibilizados pela OMS (WHO, 2020).

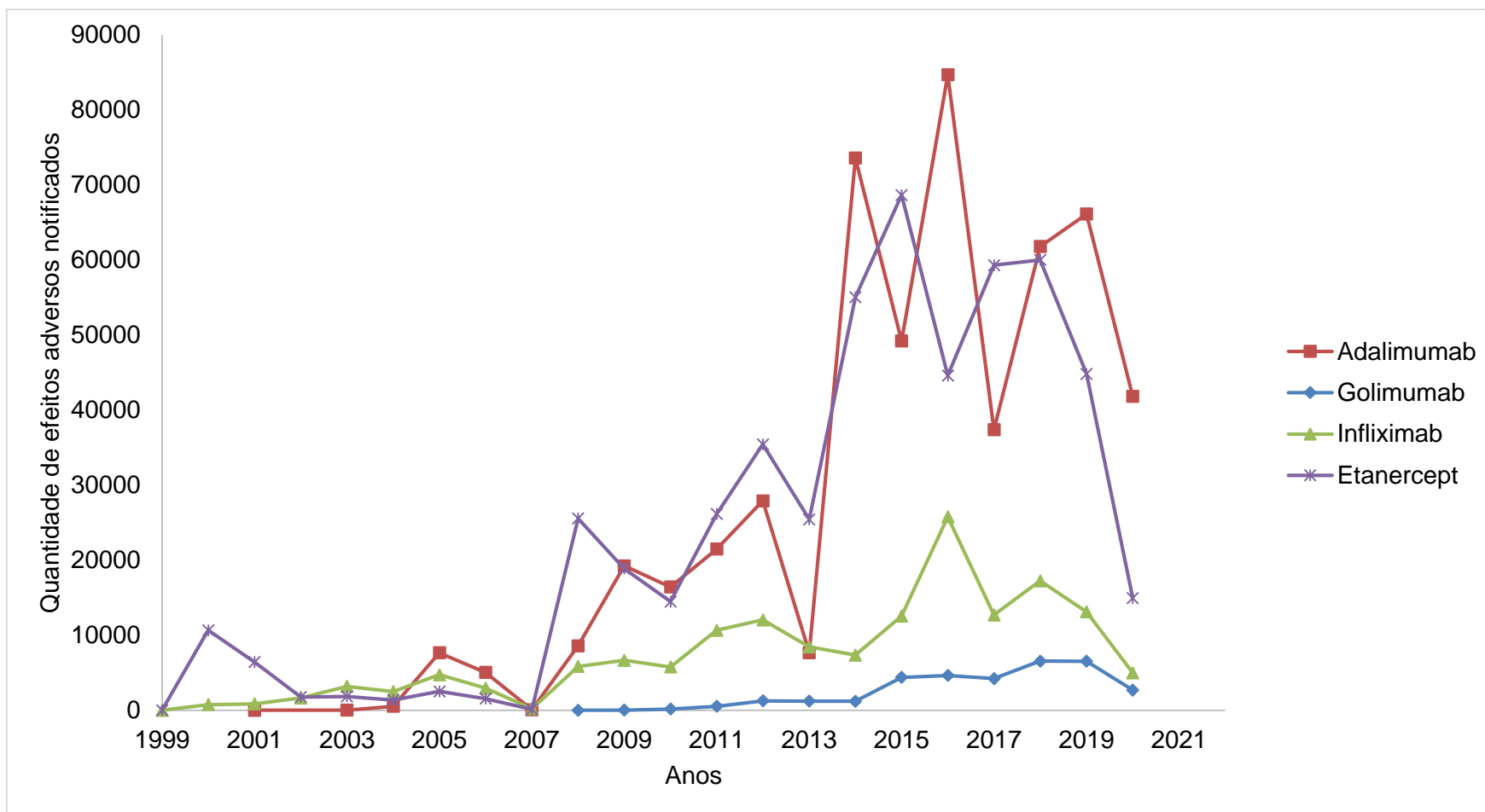
A Tabela 4 apresenta os valores dos parâmetros de ajuste para cada uma das curvas (Figuras 2 a 5).

Tabela 4. Valores dos parâmetros de ajuste das curvas apresentadas nas Figuras 2 a 5, acompanhados do coeficiente de determinação (r^2).

Parâmetro	Medicamento			
	Adalimumabe	Etanercepte	Golimumabe	Infliximabe
A	67160 ± 13250	58300 ± 6760	7150 ± 1170	18600 ± 5200
to	2012 ± 1	2011,2 ± 0,9	2015,3 ± 0,8	2011 ± 2
dt	1,9 ± 0,9	2,1 ± 0,6	1,6 ± 0,4	3,5 ± 1,5
r^2	0,766	0,869	0,941	0,746

A Figura 2 compara a evolução temporal (em base anual) dos efeitos adversos notificados para os medicamentos sob estudo.

Figura 6. Comparação entre a quantidade de efeitos adversos notificados dos medicamentos: Adalimumabe, Golimumabe, Infliximabe e Etanercepte, já incluídos os dados de 2020 (até final de setembro).



A Figura 2 evidencia o fato de que as notificações dos quatro medicamentos apresentam registros de eventos com início em diferentes anos. É possível observar que o medicamento mais recente (Golimumabe) apresenta um menor número de eventos, ao ser comparado aos três outros medicamentos, assim como apresenta uma evolução de notificações mais uniforme, seguido do medicamento Infliximabe.

A comparação entre o volume anual de notificações (Figura 6) e as categorias de “Desordens gerais e condições do local de administração” (Tabela 2) demonstra que tanto o Infliximabe quanto o Golimumabe apresentam a condição “medicamento não efetivo” com o maior número de notificações, enquanto o Etanercepte apresenta como maior queixa “Dor no local da injeção”.

Os medicamentos Adalimumabe e Etanercepte apresentam (Figura 6) aumento significativo no número de registros a partir de 2007, em comparação com os dois outros medicamentos.

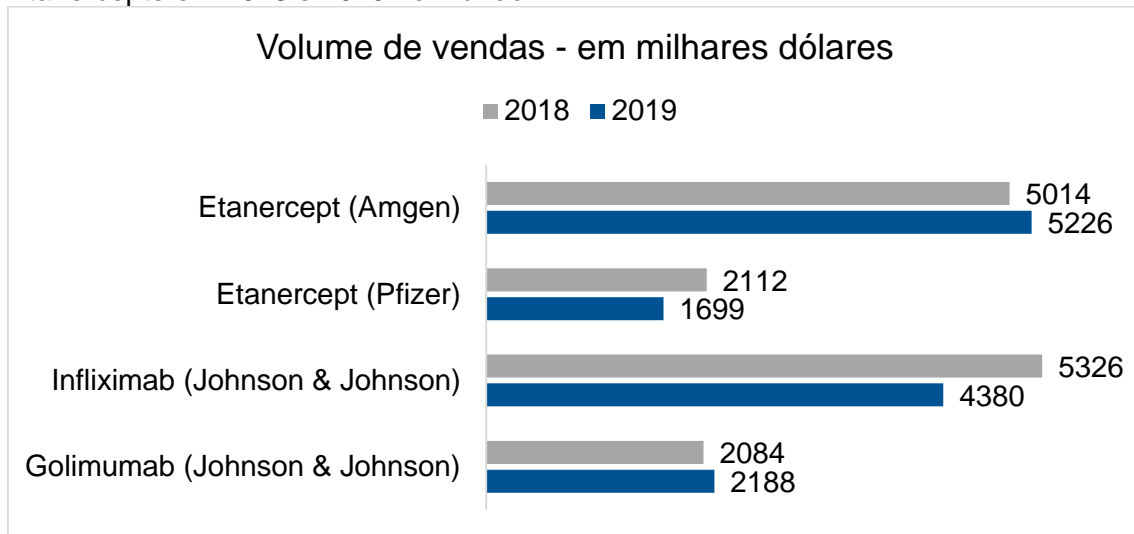
A partir de 2008 (Figura 6), quando todos os medicamentos apresentam registros de notificações, é possível observar uma tendência geral de aumento em todos os medicamentos, porém esta é menos perceptível para o Golimumabe, por conta da menor escala de vendas.

4.3 VOLUME DE VENDAS GLOBAL

Através de consulta na plataforma *Druganalyst* foram verificados volumes de venda (Figura 3) para os medicamentos: Golimumabe (Johnson & Johnson) 2018 e 2019; Infliximabe (Johnson & Johnson) 2018 e 2019; Etanercepte (Pfizer) 2018 e 2019 e Etanercepte (Amgen) 2018 e 2019. Dados do medicamento Adalimumabe não estavam disponíveis, assim como não estavam disponíveis dados de outros anos.

A avaliação dos medicamentos de forma individual (Figura 7) mostra que o maior volume de vendas foi apresentado pelo Infliximabe (Johnson & Johnson) em 2018.

Figura 7. Comparação volume de vendas dos medicamentos: Golimumabe, Infliximabe e Etanercepte em 2018 e 2019 no mundo.



O volume de vendas apresentado na unidade de milhares de dólares (Figura 7) mostra que o Etanercepte da Amgen possui um volume de vendas maior que o mesmo medicamento da Pfizer, tanto em 2018 quanto em 2019, e os dados indicam a tendência de que esta diferença aumente ainda mais.

Deve-se observar que, isolados, os dados de volume de vendas não permitem uma análise mais aprofundada se não estiverem acompanhados da quantidade (ou volume em unidades) a que esses dados se referem. A análise da informação de vendas *pos si* também deve levar em conta o fato de que um desses medicamentos tem um preço unitário diferente.

De todo modo, pode-se afirmar que o efeito direto no incremento da demanda relacionado ao registro de novas indicações terapêuticas é observado globalmente. É bastante comum que os laboratórios produtores iniciem o registro dos medicamentos nas agências sanitárias preconizando poucas indicações terapêuticas e, à medida que se expandem os estudos, consolidando-se novas experiências clínicas, partem para a inclusão de novas indicações terapêuticas (MELSHEIMER *et al.*, 2019).

A maior oferta de medicamentos aos pacientes influencia diretamente no número de reclamações.

4.4 DEMANDA NACIONAL

O direito à saúde corresponde a um dos direitos sociais garantidos pela Constituição Brasileira. O Brasil é o único país com mais de 200 milhões de habitantes a contar com um sistema de saúde público, universal, integral e gratuito, portanto acessível a toda população. Neste contexto, considerando o Sistema Único de Saúde (SUS) e a Política Nacional de Saúde (PNS), a Assistência Farmacêutica visa garantir o acesso a medicamentos e insumos para toda população por meio da Política Nacional de Medicamentos (PNM), publicada na Portaria nº 3.916, de 30 de outubro de 1998 (BRASIL, 1998).

No Brasil, o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF)² descreve a estratégia de acesso a medicamentos no âmbito do SUS. Dentre seus objetivos, destaca-se a garantia do tratamento medicamentoso em todas as fases das doenças contempladas, em nível ambulatorial no Brasil (BRASIL 2014).

Os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), publicados pelo Ministério da Saúde, tem o objetivo de estabelecer os critérios de diagnóstico de cada doença, os medicamentos e esquemas terapêuticos recomendados (BRASIL 2014).

À medida que são criados ou revisados os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), a demanda dos produtos se modifica de forma a assegurar o abastecimento e conseqüente fornecimento destes medicamentos na rede pública.

Os medicamentos Adalimumabe 40mg, Etanercepte 25mg e 50mg e Infliximabe 10mg constam na lista de medicamentos do CEAF há mais tempo que o Golimumabe (inserido apenas em 2013), e a quantidade adquirida desses medicamentos que é publicada, periodicamente, pelo Ministério da Saúde estão apresentadas na Tabela 5.

² Conforme Portaria de Consolidação nº 2, de 28 de setembro de 2017, Anexo XXVIII, Título IV, Capítulos I, II, III e IV e Portaria de Consolidação nº 6, de 28 de setembro de 2017, Título V, capítulo II.

Tabela 5. Demanda dos principais medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica adquiridos de forma centralizada pelo Ministério da Saúde no período de 2010 a 2019.

Categorias	Medicamentos	Ano											Crescimento médio no período	
		2010	2011	2012	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019		
Biológicos anti-TNF alfa	Infliximabe, Adalimumabe e Etanercepte	433.693	953.151	955.200	1.304.843	1.566.997	1.776.314	1.900.899	2.290.837	3.219.530	3.300.976	3.400.012	26%	
Biológicos anti-TNF (novas incorporações)	Golimumabe			Primeira distribuição em 2013			1.397	15.677	27.802	35.986	42.251	61.012	69.257	35%

Fonte: Elaboração própria a partir de dados disponibilizados pelo Ministério da Saúde (SÃO PAULO, 2020).

Através do SUS, somente no ano de 2019, foram dispensados no Brasil mais de 4.000.000 unidades de medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica para Artrite Reumatoide. Deste total, a maioria absoluta foi composta por medicamentos biológicos anti-TNF.

Embora este trabalho não pretenda promover uma análise específica sobre a Assistência Farmacêutica no Brasil, considerando o Sistema Único de Saúde (SUS) e a Política Nacional de Saúde (PNS), entendemos ser importante contextualizar que a distribuição assegurada destes medicamentos pela rede pública exerce uma considerável influência na escolha do tratamento a ser considerado.

Como já mencionado anteriormente, a estratégia de tratamento, os medicamentos específicos a serem utilizados, suas vias de aplicação e até mesmo a posologia costumam ser padronizados mundialmente. No Brasil, todas estas informações são apresentadas no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Artrite Reumatoide (Tabela 6), publicado pelo Ministério da Saúde e revisado periodicamente à medida que saem registros sanitários de novos medicamentos ou mediante a publicação de dados relevantes de estudos clínicos e/ou publicações científicas de suporte.

Tabela 6. Vias de administração e posologia preconizados na versão mais atual do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Artrite Reumatoide.

Medicamento	Via de Administração	Posologia
Adalimumabe	Subcutânea	40mg a cada duas semanas
Etanercepte	Subcutânea	50mg, 1x por semana
Golimumabe	Subcutânea	50mg, 1x a cada quatro semanas
Infliximabe	Intravenosa	3mg/kg/dose nas semanas 0, 2, 6. Após, manter a mesma dose a cada oito semanas

A versão mais atual do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Artrite Reumatoide foi publicada pelo Ministério da Saúde em 2019, com a introdução de novos medicamentos para novas opções terapêuticas. Todo este conjunto de informações (disponibilidade de medicamentos, via de administração, posologia, resposta do organismo ao tratamento, entre outros), custo médio do tratamento (subsídio de planos de saúde ou disponibilidade na rede pública, como é o caso do Brasil), somados ainda à experiência clínica ou potencial preferência do médico

prescritor por iniciar o tratamento com um ou outro medicamento daqueles preconizados nos Protocolos Clínicos, resulta em uma influência direta no volume de medicamentos prescritos.

4.5 O ANO DE 2020

A partir dos ajustes teóricos apresentados nas Figuras 2 a 5, determinou-se o valor esperado para o número de reclamações anuais para cada medicamento, em 2020. Este valor foi então comparado à projeção do valor efetivo de registros em 2020, tomando-se por base o número de registros verificado nos primeiros nove meses do ano. Os resultados são apresentados na Tabela 7.

Tabela 7. Comparação entre o número esperado de registros de notificações de efeitos adversos (a partir da curva histórica de cada medicamento) e o número efetivo (projeção a partir dos primeiros nove meses de 2020)

Registros de Notificações de Efeitos Adversos	Medicamento			
	Adalimumabe	Etanercepte	Golimumabe	Infliximabe
Número previsto (a partir das curvas históricas)	60090	57500	6850	17280
Número efetivo (estimado)	55795	19949	3595	6644
Diferença percentual	-7,1%	-65,3%	-47,5%	-61,6%

Em 2020 não há uma linha base que permita uma análise de tendência em queda para o número efetivo de registro de notificações, o qual se apresenta bem abaixo do estimado (-7,1% Adalimumabe; -65,3% Etanercepte; -47,5% Golimumabe e -61,6% Infliximabe), assim não é possível afirmar se o país acompanha a tendência mundial ou se o Brasil tem menor número de registros em comparação a outros países.

5 DISCUSSÃO

5.1 DESAFIOS DA PESQUISA

Pesquisas de alcance amplo nas áreas de Farmacologia e Epidemiologia enfrentam barreiras significativas, implicando muitas vezes no acúmulo de desafios logísticos para quem atua na área. Os grandes bancos de dados de farmacovigilância apresentam algumas barreiras de acesso. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Brasil reporta as notificações de efeitos adversos de medicamentos diretamente para a OMS, que por sua vez armazena os dados no VigiAccess. O mesmo ocorre com vários bancos de dados mundiais.

Apesar de ser uma plataforma pública, o VigiAccess não disponibiliza os dados em sua totalidade, necessitando que o usuário solicite permissão especial para acessar os dados completos. Apesar de solicitar essa permissão, o agravamento da pandemia de COVID-19 impossibilitou o atendimento dos pedidos de acesso fora do escopo da pesquisa do vírus. Diante da negativa de acesso, a pesquisa limitou-se aos dados das Américas e não foi possível o detalhamento por estados nem por países.

Situação semelhante verificou-se para o banco de dados Druganalyst sobre o volume de vendas de medicamentos. Consultorias de vendas de medicamentos publicam dados globais de venda; no entanto, esses dados somente são obtidos via pagamento de taxas, o que inviabilizou a expansão da pesquisa para manter o padrão de anos dos dados coletados no VigiAccess. Além disso, os dados não são apresentados em unidades de vendas o que dificulta a comparação entre medicamentos diferentes.

O desabastecimento dos medicamentos e real impacto da pandemia mundial de COVID-19 no mercado farmacêutico e no tratamento da Artrite Reumatoide talvez somente sejam completamente elucidados, estudados, documentados quando da aplicação de uma vacina eficaz contra o vírus, publicações científicas confiáveis indicando um medicamento ou tratamento com maior taxa de eficácia, ou uma combinação entre ambos.

Apesar da existência de sistemas informatizados na maioria dos estados brasileiros e demais países do mundo, a digitalização de documentos ainda não é reconhecida para fins de auditoria.

Entre os problemas encontrados ao longo da pesquisa, podemos citar:

- Disponibilidade incipiente, fragilidade e alimentação de forma insatisfatória dos sistemas de informação;
- Ausência de informações clínicas/informação de prontuários eletrônicos;
- Falta de informação sistematizada e integrada para a gestão de saúde;
- Falta de um padrão na terminologia de medicamentos;
- Falta de transparência na disponibilização de dados.

A disponibilidade e transparência dos dados, bem como a qualidade da informação disponibilizada são condições fundamentais para que se possa obter bons resultados quanto a:

- Análise objetiva da situação clínica;
- Qualificação da eficácia terapêutica;
- Excelência na documentação e quantificação de efeitos adversos dos medicamentos estudados.

5.2 ANÁLISE DOS RESULTADOS

Segundo define a OMS, os efeitos adversos são respostas nocivas ou não intencionais do organismo, a medicamentos utilizados em doses habituais para profilaxia, diagnóstico, terapia ou modificação de função fisiológica (SOUKAVONG; KIM, 2016). Esses efeitos geram profundos impactos no sistema de saúde, afetando inclusive o custo da prestação de serviços de saúde, na medida em que podem gerar atendimentos de emergência, hospitalizações, incapacitação provisória ou permanente e mortalidade (DUGGIRALA *et al.*, 2016).

Estima-se que 0,5% a 1% da população adulta mundial são acometidos por artrite reumatoide (MOTA *et al.*, 2011), enquanto no Brasil a prevalência é estimada entre 0,2% e 1% (SENNA *et al.*, 2004).

Estudo conduzido entre 2008 e 2013 em Minas Gerais, no Sistema de Informações Ambulatoriais, identificou 11573 indivíduos com diagnóstico de artrite reumatoide, com pelo menos 6 meses de tratamento com medicamentos anti-TNF Etanercepte ou Infliximabe, além de outros medicamentos (SILVA *et al.*, 2018).

Durante o tratamento houve troca de medicamentos e os gastos aumentaram significativamente quando foram introduzidos medicamentos anti-TNF (SILVA *et al.*, 2018). Tanto a troca quanto a associação de medicamentos são recomendadas no “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide” (BRASIL, 2020).

Por outro lado, a utilização de mais de um medicamento pode conduzir a eventos de interação medicamentosa, um grande obstáculo para a prática clínica atual. Através da análise de bancos de dados, utilizando estratégias de mineração de dados em farmacovigilância, modelagem farmacocinética e mineração de texto podem aumentar o conhecimento sobre a interação medicamentosa e gerar hipóteses sobre medicamentos que devem ser evitados em certas condições de saúde (ZHANG *et al.*, 2018).

Resultados do VigiAccess para Adalimumabe indicaram que as infecções foram os efeitos adversos que apareceram em segundo lugar de prevalência na categoria “Desordens gerais e condições do local de administração”. Adalimumabe é um agente antifator de necrose tumoral (TNF) indicado para o tratamento de várias condições de saúde, dentre elas, a Artrite Reumatoide (BRASIL, 2020; BURMESTER *et al.*, 2020). Em um estudo com 29.967 pacientes em tratamento com Adalimumabe para AR, o efeito adverso severo mais frequente foi infecção. No entanto, os pesquisadores concluíram que as taxas de efeitos adversos permanecem baixas e consistentes com os resultados de outros inibidores de TNF (BURMESTER *et al.*, 2020).

A comparação dos dados do VigiAccess demonstra ainda que Adalimumabe e Infliximabe possuem quantitativos de registros de efeitos adversos próximos para o local de administração do medicamento similares, assim como Etanercepte e Golimumabe também apresentam grande parte de seus registros de notificações concentradas nessa categoria.

Algumas reações dermatológicas do local da injeção incluem: vermelhidão, coceira, hematomas, dor, inchaço e irritação (MOCCI *et al.*, 2013; ZIDI; BARTEGI; BEN AMOR, 2011). Acredita-se que alguns dos fatores de risco para o desenvolvimento destas reações estejam relacionados ao tratamento concomitante com medicamentos imunossupressores, má-nutrição, idade e comorbidades, como doença crônica pulmonar, alcoolismo e diabetes mellitus (MOCCI *et al.*, 2013).

Outra notificação encontrada dentro da categoria “medicamento não efetivo” é um achado que pode ocorrer com maior frequência em pacientes com artrite reumatoide em tratamento com medicamentos antifator de necrose tumoral (TNF) (HELLIWELL; TAYLOR, 2008).

O esquema de tratamento recomendado pelo governo brasileiro para AR recomenda trocas de medicamento depois de no mínimo três meses (BRASIL, 2020).

Esquemas de tratamento com trocas frequentes de medicamento podem levar justamente a notificações do tipo “medicamento não efetivo”.

A partir dos gráficos e figuras apresentados, infere-se que a curva de crescimento do número de efeitos adversos relatados reflete o tempo para o estabelecimento pleno do medicamento no mercado. As curvas mostram que este tempo é superior a 10 anos (e, parece, pode chegar a perto de 20 anos); assim, é razoável supor que o medicamento mais recente (Golimumabe) ainda esteja distante da “saturação” (ou “valor de equilíbrio”) de efeitos adversos. Este ponto é reforçado pelo parâmetro t_0 , que é mais alto para este medicamento (2015, contra 2011 e 2012 dos demais medicamentos).

O Golimumabe também é o único medicamento que, ao longo de todo o período considerado, não chegou a apresentar (ainda) um claro “pico de reclamações”. Os demais chegaram a apresentar algum ponto de máximo entre 2015 e 2018. Atribuímos estas ocorrências a flutuações de mercado.

Quando se analisa a curva de cada medicamento com a queda observada em 2020 (e avaliada a partir da Tabela 7), fica evidente que o Adalimumabe teve uma queda bastante pequena comparada àquela observada para os demais medicamentos. Isso pode estar associado ao fato de ser um produto firmemente estabelecido no mercado e provavelmente com a maior vendagem, dentre os analisados.

5.3 EFEITOS DA PANDEMIA COVID19

A pandemia tem afetado todos os aspectos das vidas das pessoas, desde questões de higiene, isolamento social e não é diferente na alteração do padrão de consumo, em especial de medicamentos.

Os medicamentos Golimumabe e Infliximabe fazem parte do catálogo de medicamentos da Johnson & Johnson, assim como Etanercepte (Pfizer e Amgen). Os resultados de venda apresentados na dissertação revelaram uma queda nas vendas dos medicamentos: Adalimumabe (-7,1%), Etanercepte (-65,3%), Golimumabe (-47,5%) e Infliximabe (-61,6%).

Johnson & Johnson, Pfizer e Merck representam as maiores grandes companhias farmacêuticas do mundo, no entanto dados do mercado norte-americano

apontam que até o momento, estima-se perda de receita em 3,5 bilhões de dólares (AKSJEBLOGGEN.COM, 2020).

A pandemia de COVID-19 decretada pela OMS, decretada em 11-Março-2020 impactou o mundo e o consumo de medicamentos.

Com o fechamento das fronteiras e as restrições à circulação de pessoas impostas, houve um impacto também na distribuição de mercadorias.

As empresas fabricantes de medicamentos foram primariamente impactadas com suspensão ou estreitamento do suprimento de matérias primas e no escoamento de suas produções. Até mesmo a mão de obra empregada sofreu um impacto. Com o avanço da contaminação, muitas empresas alteraram os turnos de trabalho, quantidade de pessoas por área e decretação de afastamento para indivíduos classificados como pertencentes aos grupos de risco.

A paralisação mundial gerou evidente impacto econômico. O nível de desemprego atingiu níveis altíssimos (ultrapassando 14% no Brasil). Com a perda do trabalho, a economia familiar também se vê abalada e existem diversos trabalhos que mostram que o orçamento doméstico afetado provoca mudanças no consumo e comprometimento de gastos, com por exemplo, plano de saúde e no gasto com medicamentos. Em situações assim, o indivíduo pode interromper o tratamento por falta de recursos.

O funcionamento das unidades básicas de atendimento, clínicas e hospitais foram modificados ao longo do ano, no Brasil e no mundo, de forma a priorizar o tratamento dos acometidos pelo COVID-19. São muitos os relatos de tratamentos por outras enfermidades que sofreram interrupção/suspensão ou cancelamento durante as fases mais críticas (ou agudas) do COVID-19.

O lockdown em outros países, isolamento no Brasil, e o medo generalizado da contaminação pelo novo vírus, podem ter contribuído também com o “desaparecimento” de pacientes.

No Brasil, os processos licitatórios foram paralisados momentaneamente e podem ter provocado desabastecimento de medicamentos nos estados e municípios.

Não é objetivo deste trabalho avaliar todos os possíveis aspectos afetados pela pandemia mundial de COVID-19, mas apenas ilustrar que não houve uma queda no número de relatos de reações adversas porque os produtos se tornaram mais seguros, eficazes e provocando menos reações, e sim que o consumo de

medicamentos caiu e conseqüentemente, o número de relatos também foi reduzido proporcionalmente.

6 CONCLUSÕES

Nas últimas décadas, a farmacovigilância experimentou uma revolução na avaliação da associação entre medicamentos e efeitos adversos, com advento de novos algoritmos e aumento de bancos de dados com grande número de notificações. Apesar da evolução do sistema de notificação para a mineração de dados em busca de novos efeitos adversos, os bancos de dados ainda estão em processo de evolução das ferramentas de visualização e precisão na detecção de sinais, o que aponta para a necessidade de abordagens com síntese de evidências que possibilitem criar alertas de vigilância pós-comercialização.

Apesar do grande número de registros no VigiAccess ainda há medicamentos subnotificados, problema que impacta diretamente na interpretação dos efeitos adversos, tanto em bancos de dados privados (de multinacionais farmacêuticas, por exemplo), quanto em bancos de dados públicos e alimentados com informações de todo o mundo. Quanto aos bancos de dados públicos, ressaltamos a necessidade de que facilitem o acesso a estes dados, em nome da transparência.

Apesar da restrição às bases de dados de efeitos adversos e vendas, foi possível traçar o perfil dos efeitos adversos mais prevalentes, entre os biofármacos mais indicados para o tratamento, na artrite reumatoide. A evolução temporal da quantidade de efeitos adversos reportados para um medicamento tende a refletir as curvas de produção e vendas deste medicamento. Assim, uma queda nas notificações provavelmente pode ser associada a flutuações comerciais, mais do que a uma redução efetiva de efeitos adversos.

De acordo com os resultados apresentados, um medicamento para a Artrite Reumatoide notificado como não efetivo pode ser a resultante de um esquema de tratamento que prevê a troca de medicamento, em vista da severidade do quadro clínico. Esquemas de tratamento baseado em mineração de dados se beneficiam dos resultados de estudos dos efeitos adversos, ao traçar os tratamentos mais eficazes e com menor probabilidade de reações para aos pacientes.

REFERÊNCIAS

- AKSJEBLOGGEN.COM. **Johnson & Johnson, Pfizer, and Merck Lost \$3.5B in Combined YTD Revenue.** In Business Magazine. Estados Unidos: In Business Magazine, 2020. Disponível em: <https://inbusinessphx.com/economy-trends/johnson-johnson-pfizer-and-merck-lost-3-5b-in-combined-ytd-revenue#.X8NT5VRKiUI>. Acesso em: 28 nov. 2020.
- AREND, W. P.; FIRESTEIN, G. S. Pre-rheumatoid arthritis: predisposition and transition to clinical synovitis. **Nat Rev Rheumatol.**, v. 8, n. 10, p. 573-586, Oct 2012.
- BARATA, L. T. Conceitos subjacentes à utilização dos medicamentos biológicos. **Revista Portuguesa de Imunoalergologia**, v. 25, p. 157-164, 2017.
- BARBOZA, M. A. I. *et al.* Influence of secretor and non secretor phenotypes on the solubilization of the pulmonary mucus by three common medicines in cystic fibrosis patients assessed using photoacoustic analysis. **Archives of Medical Science**, v.4, p. 218-223, 2008.
- BARJA, P. R. *et al.* Photoacoustic analysis of the solubilization kinetics of pulmonary secretions from cystic fibrosis patients secretor and non-secretor phenotypes. **Journal of Physics IV (Online)**, v.214, p. 012018, 2010. Disponível em: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1742-6596/214/1/012018>. Acesso em: 30 dez. 2020.
- BARJA, P. R.; VELOSO, D. J. D. V. Photoacoustic study of the penetration kinetics of nimesulid into human skin. **Journal of Physics. Conference Series (Online)**, v. 214, p. 012017, 2010. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1088/1742-6596/214/1/012017>. Acesso em: 30 dez. 2020.
- BRASIL. **Portaria nº 3.916, de 30 de outubro de 1998.** Brasília: Ministério da Saúde, 1998.
- BRASIL. **Política Vigente para a Regulamentação de Medicamentos no Brasil.** Brasília: Anvisa, 2004.
- BRASIL. **Componente Especializado da Assistência Farmacêutica: Inovação para a garantia do acesso a medicamentos no SUS.** Brasília: Ministério da Saúde, 2014
- BRASIL. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide.** Relatório de Recomendação. Brasília: Ministério da Saúde, 2020.
- BURMESTER, G. R. *et al.* Long-Term Safety of Adalimumabe in 29,967 Adult Patients From Global Clinical Trials Across Multiple Indications: An Updated Analysis. **Advances in therapy**, v. 37, n. 1, p. 364-380, 2020.

CHEN, X. *et al.* Mining Patients' Narratives in Social Media for Pharmacovigilance: Adverse Effects and Misuse of Methylphenidate. **Front Pharmacol**, v. 9, p. 541, 2018.

CHOI, Y. H. *et al.* Future Directions of Pharmacovigilance Studies Using Electronic Medical Recording and Human Genetic Databases. **Clin Rheumatol**, v. 35, n. 4, p. 319-330, Oct 2019.

DUGGIRALA, H. J.. *et al.* Use of data mining at the Food and Drug Administration. **J Am Med Inform Assoc**, v. 23, n. 2, p. 428-434, Mar 2016.

FIRESTEIN, G. S.; MCINNES, I. B. Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis. **Immunity**, v. 46, n. 2, p. 183-196, Feb 21 2017.

HA, D. *et al.* Comparison of signal detection of tumour necrosis factor-alpha inhibitors using the Korea Adverse Events Reporting System Database, 2005-2016. **Clin Rheumatol**, Nov 1 2019.

HELLIWELL, P. S.; TAYLOR, W. J. Treatment of psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis with disease modifying drugs -- comparison of drugs and adverse reactions. **The Journal of Rheumatology**, v. 35, n. 3, p. 472, 2008.

INCA. **Fases de desenvolvimento de um novo medicamento**. 2018. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/pesquisa/ensaios-clinicos/fases-desenvolvimento-um-novo-medicamento>. Acesso em: 29 dez. 2020.

LEDIEU, T. *et al.* Clinical Data Analytics With Time-Related Graphical User Interfaces: Application to Pharmacovigilance. **Front Pharmacol**, v. 9, n. 717, 2018.

MARO, J. C. *et al.* Statistical Power for Postlicensure Medical Product Safety Data Mining. **Pharmacotherapy**, v. 5, n. 1, p. 6, Jun 12 2017.

MOCCI, G. *et al.* Dermatological adverse reactions during anti-TNF treatments: Focus on inflammatory bowel disease. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 7, n. 10, p. 769-779, 2013/11/01/ 2013.

MOTA, Jociely P.; CARVALHO, Jorge L.C.; CARVALHO, Sérgio S.; BARJA, Paulo R. Photoacoustic Technique Applied to Skin Research: Characterization of Tissue, Topically Applied Products and Transdermal Drug Delivery. In: BEGHI, Marco G. (Org.). **Acoustic Waves** - From Microdevices to Helioseismology. 1ht. ed. Rijeka: InTech, 2011, p. 287-302.

MOTA, L. M. H. *et al.* Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia 2011 para o diagnóstico e avaliação inicial da artrite reumatoide. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 51, p. 207-219, 2011.

MELSHEIMER, R. *et al.* Remicade® (influximabe): 20 years of contributions to science and medicine. **Biologics: Targets and Therapy**, n 13, p. 139-178, 2019.

NOUR, S.; PLOURDE, G. Pharmacoepidemiology in the Prevention of Adverse Drug Reactions. *In: Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance: Synergistic Tools to Better Investigate Drug Safety*. Elsevier Science, 2018. cap. 3.

REN, C. *et al.* Comprehensive Bioinformatics Analysis Reveals Hub Genes and Inflammation State of Rheumatoid Arthritis. **BioMed research international**, 2020, p. 6943103-6943103, 2020.

SÃO PAULO. Secretaria de Estado da Saúde **Consulta por Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica**. Disponível em: <http://www.saude.sp.gov.br/ses/perfil/gestor/assistencia-farmaceutica/medicamentos-dos-componentes-da-assistencia-farmaceutica/links-do-componente-especializado-da-assistencia-farmaceutica/relacao-estadual-de-medicamentos-do-componente-especializado-da-assistencia-farmaceutica/consulta-por-medicamento>. Acesso em: 30 nov. 2020.

SENNA, E. R. *et al.* Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. **The Journal of Rheumatology**, v. 31, n. 3, p. 594-597, 2004.

SILVA, C. D. C. Farmacovigilância: uma estratégia biopolítica. **Saúde e Sociedade**, v. 27, p. 860-870, 2018.

SILVA, G. D. . *et al.* Perfil de gastos com o tratamento da Artrite Reumatoide para pacientes do Sistema Único de Saúde em Minas Gerais, Brasil, de 2008 a 2013. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 23, p. 1241-1253, 2018.

SOUKAVONG, M.; KIM, J. Signal Detection of Adverse Drug Reaction of Amoxicillin Using the Korea Adverse Event Reporting System Database. **J Korean Med Sci**, v. 31, n. 9, p. 1355-1361, Sep 2016.

TUBERT-BITTER, P.; BEGAUD, B.; AHMED, I. Comparison of two drug safety signals in a pharmacovigilance data mining framework. **Stat Methods Med Res**, v. 25, n. 2, p. 615-629, Apr 2016.

VENTOLA, C. L. Big Data and Pharmacovigilance: Data Mining for Adverse Drug Events and Interactions. **P & T**, v. 43, n. 6, p. 340-351, Jun 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Patient Safety**. WHO, 2019. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/patient-safety>. Acesso em: 30 ago. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **VigiAccess**. 2020. Disponível em: <http://www.vigiaccess.org/>. Acesso em: 10 set 2020.

ZHANG, P. *et al.* Translational Biomedical Informatics and Pharmacometrics Approaches in the Drug Interactions Research. **CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol**, v. 7, n. 2, p. 90-102, Feb 2018.

ZIDI, I; BARTEGI, A; BEN AMOR, N. Dermatologic adverse events: Golimumabe, friend or foe? **Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 66, n. 1, p. 5-10, 2011.