



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Luana Rafaela Soares Resende

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Meta-análise: Avaliação do risco da utilização do Upadacitinib no tratamento da Artrite Reumatoide” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação do Dr. André Filipe Silva e do Professor Doutor Carlos Alves, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2020



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Luana Rafaela Soares Resende

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Meta-análise: Avaliação do risco da utilização do Upadacitinib no tratamento da Artrite Reumatoide” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação do Dr. André Filipe Silva e do Professor Doutor Carlos Alves apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2020

### **Declaração de Honra**

Eu, Luana Rafaela Soares Resende, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2015250850, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “**Meta-análise: Avaliação do risco da utilização do Upadacitinib no tratamento da Artrite Reumatoide**” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 16 setembro de 2020.

Luana Rafaela Soares Resende

(Luana Rafaela Soares Resende)

## **Agradecimentos**

*Porque esta jornada não seria possível sem a intervenção e ajuda de várias pessoas, a quem não posso deixar de prestar o meu agradecimento.*

*Aos meus pais, que sempre estiveram presentes e me apoiaram incondicionalmente.*

*À minha irmã, por toda a paciência e ajuda ao longo de todo o percurso e por sempre fomentar a minha saúde mental.*

*Ao Rafael, por me apoiar incondicionalmente e por ser o meu porto seguro.*

*A todos os amigos e colegas que fizeram parte do meu percurso académico o meu muito obrigada!*

*Um agradecimento especial à Binês e Xica, por terem partilhado comigo a tradição Coimbrã.*

*Às “4 da manhã”, por tornarem os dias muito mais animados.*

*À Débora, por me ter ensinado e viver Coimbra e me ter ajudado em todas as ocasiões.*

*À minha família de praxe, obrigada por me terem escolhido para vos mostrar a tradição Coimbrã.*

*À Carol, minha Checa, por ser a minha pessoa mais antiga e por estar sempre presente.*

*Ao Professor Doutor Carlos Alves, pela disponibilidade e apoio ao longo da realização da Monografia.*

*Agradecer ao Dr. Diogo Martins e ao Dr. Ramiro Martins por me terem dado a oportunidade de estagiar na Farmácia Lamar.*

*A toda a equipa da Farmácia Lamar, Dra. Ana Cecília, Dra. Andreia Costa, Dra. Célia Gomes, Cristiana Oliveira, Sr. João, D. Odília, Dra. Sara Caria, Tânia Gonçalves, Dra. Tânia Pinho e Dr. Tiago Silva, o meu muito obrigada por todos os ensinamentos, apoio e paciência que tiveram ao longo de todo o meu estágio.*

*O meu especial agradecimento ao Dr. André Filipe Silva, meu orientador, por todos os ensinamentos que me foram passados e por todo o apoio dado durante a minha permanência na Farmácia Lamar. Aplicá-los-ei tanto na minha vida profissional como pessoal. O meu muito obrigada!*

*Deixo também aqui, o meu agradecimento à Rita, pela partilha e apoio durante todo o estágio.*

*A Coimbra, pelos meus melhores anos, por todas as memórias e aventuras. Levo a saudade e a vontade de voltar. O meu mais sincero obrigada.*

## Índice

### Parte I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

|                                      |    |
|--------------------------------------|----|
| Lista de Siglas e Abreviaturas ..... | 5  |
| 1. Introdução.....                   | 6  |
| 2. Análise SWOT .....                | 6  |
| 2.1. Pontos Fortes.....              | 7  |
| 2.2. Pontos Fracos .....             | 12 |
| 2.3. Oportunidades.....              | 14 |
| 2.4. Ameaças .....                   | 16 |
| 3. Conclusão.....                    | 17 |
| 4. Referências Bibliográficas.....   | 18 |
| Anexos .....                         | 19 |

### Parte II – “Meta-análise: Avaliação do risco da utilização do Upadacitinib no tratamento da Artrite Reumatoide”

|   |    |
|---|----|
| Lista de Siglas e Abreviaturas .....                      | 22 |
| Resumo .....  | 23 |
| Abstract .....  | 24 |
| % Introdução.....   | 25 |
| & Artrite Reumatoide.....                                 | 26 |
| &1. Processo inflamatório .....                           | 26 |
| &1.1. Mecanismo da resposta inflamatória .....            | 27 |
| &2. Fisiopatologia da Artrite Reumatoide.....             | 28 |
| &2.1. Sintomatologia .....                                | 29 |
| ' . Terapêutica .....                                     | 29 |
| '.1. Esquema de tratamento, segundo a EULAR .....         | 30 |
| '.2. Problemas de segurança dos vários medicamentos ..... | 31 |
| (. Upadacitinib .....                                     | 33 |
| (.1. Mecanismo de ação.....                               | 33 |
| (.2. Análise Farmacocinética do Upadacitinib .....        | 34 |
| (.3. Alteração dos parâmetros biológicos.....             | 36 |
| (.4. Efeitos adversos.....                                | 36 |
| (.5. Posologia .....                                      | 36 |
| ). Meta-análise .....                                     | 37 |
| ).1. Planeamento da Meta-análise .....                    | 37 |
| ).2. Resultados.....                                      | 39 |
| ).2.1. Estudos incluídos.....                             | 39 |
| ).2.2. Gráficos em floresta .....                         | 39 |
| *. Discussão dos Resultados.....                          | 45 |
| +. Conclusão.....   | 47 |
| ,. Referências Bibliográficas.....                        | 48 |
| Anexo .....   | 52 |

# **Parte I**

**Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária**

## **Lista de Siglas e Abreviaturas**

**ANF** – Associação Nacional das Farmácias

**ARS** – Administração Regional de Saúde

**CHEDV** – Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga

**COVID-19** – Coronavirus *Disease* 2019

**DCI** – Denominação Comum Internacional

**FEFO** – *First expired, first out*

**IMC** – Índice de Massa Corporal

**MNSRM** – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

**MSRM** – Medicamento Sujeito a Receita Médica

**SJM** – São João da Madeira

**SNS** – Sistema Nacional de Saúde

**SWOT** – *Strengths, Weakness, Opportunities and Threats*

**TA** – Tensão Arterial

## **1. Introdução**

Muitas vezes o Farmacêutico não tem o devido reconhecimento enquanto profissional de saúde, contudo, este desempenha um papel fundamental na saúde pública do nosso país.

A Farmácia Comunitária é, de modo geral, o primeiro local onde o utente se dirige, quando apresenta algum tipo de sintomatologia. Desta forma, cabe aos farmacêuticos, fazer, primariamente, a triagem para averiguar a necessidade de referenciação ao médico.

Perante a situação que atualmente vivemos, no que à pandemia causada pelo COVID-19 diz respeito, pudemos assistir à deslocação, em massa, às farmácias. Reforçando, desta forma, o papel fundamental que o farmacêutico desempenha face à saúde e segurança dos utentes.

A escolha desta farmácia, para a realização do meu estágio curricular, assentou no facto de existir um historial interessante, no que respeita ao acolhimento de estagiários, e pela amabilidade sentida enquanto utente da farmácia.

A Farmácia Lamar é uma farmácia com história em São João da Madeira (SJM). Inicialmente esta situava-se numa das ruas de SJM, tendo posteriormente se estabelecido no centro comercial 8ª Avenida, aquando da sua abertura.

O Hospital de SJM, integrado no Centro Hospitalar de Entre o Doura e Vouga (CHEDV), encontra-se circunjacente à farmácia e, recentemente, o Hospital da Trofa instalou-se também neste centro comercial.

## **2. Análise SWOT**

A análise SWOT, que advém do inglês (*Strenghts, Weakness, Opportunities and Threats*).<sup>1</sup> Trata-se de uma análise relativa aos Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades e Ameaças.

Esta análise evidencia, externamente, as oportunidades e ameaças que se apresentam à farmácia, isto é, que vão além do controlo da mesma.<sup>1</sup> Desta forma, teremos aqui representado o contexto em que a farmácia se insere e como esta se deve mover para obter uma maior representatividade no mercado e o modo como isto influencia a minha postura enquanto estagiária.

Internamente, temos a análise dos pontos fortes e fracos face às outras farmácias, que podem representar vantagens ou desvantagens relativamente aos concorrentes.<sup>1</sup>

Posto isto, a análise que se segue é representativa da minha experiência e apreciação durante a realização do estágio curricular, na Farmácia Lamar.



## **2.1. Pontos Fortes**

### **– Planeamento do estágio**

O estágio desenrolou-se com encadeamento lógico, seguindo o circuito dos medicamentos na farmácia.

Este teve início no *backoffice*, em particular, no local da chegada dos medicamentos provenientes dos armazenistas. Primeiramente, conferimos as encomendas, de seguida processamo-las no Sifarma2000®. Por fim, aprovisionamos os produtos nos locais correspondentes, de modo a que tudo se encontre organizado e coerente para facilitar o acesso aos mesmos aquando da sua dispensa.

Neste ponto, foi possível compreender o funcionamento base da farmácia e permitiu o contacto direto com vários produtos.

Durante o processo de reposição do *stock* é crucial a verificação da data de validade, dos produtos já expostos e dos que estamos a repor, de forma a que aconteça FEFO – *first expired, first out*.

Podemos então concluir que procedendo a um rigoroso e cuidado trabalho no *backoffice* da farmácia, este refletir-se-á numa postura mais organizada no *frontoffice*.

A segunda parte do estágio focou-se essencialmente no atendimento, no *frontoffice*. Numa fase inicial, foi possível observar os atendimentos realizados pelo meu orientador de estágio, onde houve espaço para o esclarecimento de dúvidas e explicação das várias funcionalidades do Sifarma2000®.

Seguiu-se o atendimento de forma autónoma, no qual pude aplicar os conhecimentos adquiridos, não só durante todo o percurso académico, como também ao longo do período de estágio, até então.

Assim, enquanto estagiária, senti que ao longo das várias fases fui adquirindo segurança que se mostrou ser fundamental para a realização de atendimentos tranquilos e focados nas necessidades do utente.

### **– Diversidade da equipa técnica**

A equipa técnica da Farmácia Lamar é maioritariamente constituída por farmacêuticos, porém, dela fazem parte também técnicos de farmácia, uma colaboradora responsável pela parte de dermocosmética e puericultura e outra colaboradora responsável pela receção, entrada e aprovisionamento dos produtos.

As tarefas adjacentes ao funcionamento da farmácia encontram-se divididas pelos vários membros, tornando-os responsáveis pelas mesmas. Cada membro mostrou-se disponível para apresentar e explicar as suas particularidades, enriquecendo assim a minha formação.

### – **Organização e Armazenamento**

No que diz respeito à organização da farmácia, esta possui, de um modo geral, as seguintes zonas de aprovisionamento:

- Os medicamentos éticos, isto é, Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) encontram-se essencialmente armazenados no *robot*, de onde são dispensados por FEFO;
- Os medicamentos do frio, com necessidade de armazenamento entre 2-8°C, são conservados no frigorífico, organizados por ordem alfabética de modo a facilitar no ato da procura;
- Os medicamentos de venda livre, ou seja, Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM), são armazenados em prateleiras e gavetas, atrás do balcão de atendimento inacessíveis ao utente;
- Já os produtos de dermocosmética, puericultura e bucodentários encontram-se expostos em prateleiras ou gôndolas, acessíveis aos utentes.

Esta organização facilitou bastante, no que concerne à dispensa dos medicamentos, visto que, na presença de prescrição médica, bastava informaticamente ativar o *robot*, que de forma automática dispensava os medicamentos, dando-nos mais tempo para explicar, com tranquilidade as indicações descritas pelo médico.

No que diz respeito aos medicamentos de venda livre, expostos nas prateleiras, encontram-se não só organizados por marca, como também dividimos por gamas. Desta forma, no ato da procura do produto que satisfizesse as necessidades dos utentes, era possível visualizar as várias gamas e aconselhar a ideal.

No caso dos produtos de dermocosmética, o facto destes estarem facilmente acessíveis ao utente, bem como a disponibilização dos *testers*, permite que os utentes possam sentir o produto na sua própria pele, possibilitando a escolha do que melhor se adapta à sua necessidade.

## – Conferência de receituário

Atualmente, as prescrições manuais estão cada vez mais em desuso. Contudo, ainda existem e, como tal, é necessário ter em mente os requisitos que estas têm de cumprir, para serem consideradas válidas, sendo estes:<sup>2</sup>

- 1) Nome e número de beneficiário do utente;
- 2) Regime de comparticipação;
- 3) Razão da não utilização da prescrição eletrónica;
- 4) Vinheta do médico prescriptor;
- 5) Data da prescrição;
- 6) Assinatura do médico.

Realçar que, a validade das receitas manuais é de 30 dias, após a sua emissão.<sup>2</sup>

Para que a receita manual tenha comparticipação dos medicamentos prescritos, esta tem de conter no máximo quatro medicamentos distintos por receita e no máximo duas caixas por medicamento (excetuando-se os medicamentos unidoses, que poderão ter quatro caixas, porém numa só receita).<sup>2</sup>

Existem ainda exceções às quais o farmacêutico deve prestar atenção no ato da dispensa das receitas manuais, sendo estas:<sup>2</sup>

- Exceção a) – Medicamento com margem ou índice terapêutico estreito, impossibilitando a troca do medicamento;
- Exceção b) – Reação adversa prévia, impossibilitando a troca do medicamento;
- Exceção c) – Continuidade de tratamento superior a 28 dias, permitindo apenas a troca por um medicamento mais barato que o prescrito.

Durante o processamento das receitas manuais, podem ocorrer erros, no entanto, o Sifarma2000® permite a correção dos mesmos.

No Anexo I, podemos analisar um dos erros que podem ocorrer no ato da dispensa dos medicamentos.

Como podemos verificar pelo declarado no verso da receita, o farmacêutico não indicou a existência da exceção c) em todas as linhas de prescrição. Para que a receita estivesse válida para a comparticipação, foi necessário corrigir o processamento da mesma.

Neste exemplo (Anexo I e 2) podemos verificar que estão prescritos apenas medicamentos de marca, tendo sido em cada linha ativada a exceção c). Quer isto dizer que

o utente pode usar apenas o seu direito de opção caso opte por um medicamento de preço inferior ao prescrito.

Nesta situação o utente optou por levar todos os medicamentos prescritos, com exceção do Rosilan<sup>®</sup>, no qual optou pelo medicamento genérico, o Deflazacorte.

Tendo em conta o modo de prescrição e os medicamentos dispensados ao utente, seria de prever que no verso da receita viesse declarado que o utente tivesse exercido o seu direito de opção apenas na linha de prescrição do Rosilan<sup>®</sup>. Porém, como podemos verificar no Anexo I, tal não se sucedeu, daí que o farmacêutico *a posteriori* tivesse de proceder à correção da mesma, como demonstrado do Anexo 2.

No fim de cada mês, as receitas são agrupadas por lote, de acordo com o organismo ou subsistema de participação. Cada lote tem de possuir no máximo 30 receitas, no caso das receitas manuais. Já no que se refere às receitas eletrónicas, forma-se um lote único.

No último dia de cada mês é necessário proceder ao fecho da faturação. No início do mês seguinte, procede-se à faturação geral do mês anterior. Para tal, emitem-se os respetivos verbetes de identificação de lotes, a partir dos quais se emite posteriormente a relação resumo de lotes e por fim a fatura.

São anexados às receitas manuais os verbetes e a relação resumo de lotes, juntamente com as faturas, e no caso do regime de participação ser o SNS, são enviados à ARS. Quanto às restantes entidades de participação, estes são enviados à ANF.

As entidades reguladoras verificam o cumprimento de todos os parâmetros em cada receita, sendo que, as que não se encontrem conforme, são devolvidas à farmácia. Logo o valor da participação não é creditado à mesma. Isto, pode refletir num grande prejuízo para a farmácia, daí que esta tarefa se revele de extrema importância.

Estando tudo conforme, relativamente ao cumprimento dos critérios de prescrição, bem como, de dispensa do receituário, o valor da participação é então creditado à farmácia.

#### – **Aconselhamento terapêutico**

Durante a realização do estágio curricular, tive a oportunidade de efetuar aconselhamento terapêutico. Seguem alguns casos clínicos com os quais me deparei:

- Utente do sexo feminino, 56 anos, com sintomatologia de pernas cansadas e inchadas, que pioravam com o calor e com o facto de permanecer muito tempo de pé devido à sua profissão. Foi aconselhado o gel Venoparil<sup>®</sup>, com a indicação de o aplicar “de baixo

para cima”, de modo a facilitar o retorno venoso, ainda foram aconselhadas as seguintes medidas não farmacológicas que poderão ajudar na prevenção destes sintomas: elevar sempre que possível os membros inferiores, para evitar longos períodos na posição vertical, usar meias de descanso e no final do dia de trabalho, elevar as pernas em relação ao tronco, por forma a facilitar o retorno venoso.

- Vários utentes dirigiram-se à farmácia com queixas de dificuldade em adormecer, e procuravam algum suplemento “natural”, tendo sido aconselhado o Advancis Passival®. Sono que, possui, na sua constituição, maioritariamente extratos de plantas com propriedades calmantes, como a Passiflora e Valeriana. Uma vez que, a dificuldade era em adormecer, a existência de melatonina na sua constituição foi um fator determinante na escolha deste suplemento. No caso de se tratar de dificuldade em manter a qualidade do sono ao longo da noite, poderia ter sido aconselhado o Advancis Passival® Relax, que possui apenas os extratos de plantas com ação calmante, sem melatonina.
- Uteute do sexo feminino, 30 anos, com queixas de prurido na região genital, com corrimento sem coloração, com odor e com diagnóstico prévio de candidíase vaginal. Perante esta situação, foi aconselhado o Gyno-Pevaryl® Combipack, isto é, creme vaginal + óvulos (3), com o antifúngico Econazol como princípio ativo. Foi indicado a posologia correspondente, portanto colocar um óvulo vaginal por dia, ao deitar durante 3 dias e colocar uma camada fina de creme na região genital, uma vez por dia, durante 7 dias.<sup>4</sup> Foram ainda aconselhadas as medidas não farmacológicas de prevenção, como a explicação da forma correta de limpeza após a ida à casa de banho (fazer o movimento da frente para trás), manter a região genital limpa e seca, efetuar a troca da roupa íntima diariamente, optar por roupa interior de algodão e evitar o uso de roupa demasiado justa, principalmente no verão, de modo a manter a região seca e evitar calor e humidade.
- Uteute do sexo feminino com 21 anos, com sintomas de ardor ao urinar, idas frequentes à casa de banho, bem como sensação de “barriga pesada”. Neste caso, procedi à referenciação médica.

#### – Preços competitivos

A Farmácia Lamar pertence a um conjunto de três farmácias, formando um grupo de compras. Isto permite que seja adquirida elevada quantidade de produtos, conseguindo assim

obter preços mais baixos e consequentemente, praticar preços de venda ao público também estes reduzidos.

Uma vez que a Farmácia Lamar se localiza num *shopping*, no qual existe também uma parafarmácia, a Wells®, isto faz com que seja essencial a existência de preços competitivos para ganhar vantagem comercial.

A maioria dos produtos de dermocosmética, puericultura e de bucodentários são comprados diretamente às marcas, ou seja, é possível adquiri-los ao melhor preço. Portanto, é exequível a prática de preços atrativos face aos concorrentes e assim, aumentar o volume de vendas.

Apesar de no início a concorrência ser uma forte ameaça, podemos verificar que existem estratégias atualmente implementadas que permitem contornar este fenómeno, tornando a ameaça, num ponto forte.

## **2.2. Pontos Fracos**

### **– Dificuldade de associação dos nomes comerciais às DCI**

Em contexto da farmácia comunitária, senti que existe uma maior referência aos nomes comerciais do que às designações por DCI, o que se refletiu numa dificuldade ao longo do estágio. Muitas vezes o utente pedia o medicamento por nome comercial e eu não o conseguia identificar. Ou mesmo, nas situações onde eram pedidos esclarecimentos sobre os mesmos, como não conseguia proceder à associação dos nomes comerciais às DCI respetivas, tornava-se difícil ajudar o utente de forma autónoma.

### **– Ausência de preparação de medicamentos**

No que à preparação de medicamentos na Farmácia Lamar diz respeito, apenas se efetua em situações esporádicas de cedência de suspensões orais, como no caso do Clamoxyl®, cujo princípio ativo é a amoxicilina e esta possui baixa estabilidade. Como tal, a sua preparação deve ser realizada apenas no ato na dispensa, caso o utente assim o pretenda. Durante o estágio, tive a oportunidade de proceder à preparação da mesma.

No entanto, a preparação de medicamentos manipulados não se concretiza na farmácia.

É usual a receção de prescrições de medicamentos manipulados, como por exemplo homeopáticos. Após a receção destas, é necessário contactar a farmácia responsável pela sua preparação.

A preparação de manipulados seria mais uma competência que poderia desenvolver em contexto de estágio, contudo, uma vez que a farmácia não os prepara, revela-se um ponto fraco relativamente à abrangência do estágio.

#### – **Reduzida diversidade de medicamentos para uso veterinário**

Os medicamentos para uso veterinário não são vulgarmente requisitados na Farmácia Lamar. Ao longo do estágio os utentes procuravam maioritariamente desparasitantes, tanto internos como externos, para cães e gatos. Um menor número de vezes, eram solicitadas pílulas para gatas.

Uma vez que a saída destes medicamentos é reduzida, é de esperar que também não exista grande variedade de produtos veterinários nesta farmácia.

No entanto, sinto que tanto ao longo do curso como durante o estágio não existe um aprofundar de conhecimentos quanto a esta matéria. A formação nesta área poderia ser uma mais-valia na nossa profissão, visto que, por vezes os utentes dirigem-se à farmácia com questões referentes à medicação veterinária, e não os conseguimos esclarecer de forma clara e assertiva.

#### – **Medidas preventivas adjacentes à COVID-19**

A pandemia causada pelo COVID-19 levou a que fossem implementadas medidas de prevenção e proteção em prol da diminuição da propagação do vírus.

Uma das medidas impossibilitou a prestação de alguns serviços farmacêuticos, tais como, a determinação de parâmetros biológicos, como glicémia e colesterol total e a medição da tensão arterial (TA), no gabinete.

Contudo, na sala de atendimento existe uma máquina que permite a medição do peso, da altura (e conseqüente cálculo do índice de massa corporal – IMC) e da TA. Assim, pude ajudar os utentes a interpretar estes valores.

A obrigatoriedade de utilização de máscaras de proteção e a existência de uma placa de acrílico que isola o balcão de atendimento, dificultou bastante a comunicação farmacêutico-utente.

Enquanto estagiária foi muitas vezes complicado conseguir compreender o que era pedido, principalmente, nos casos em que não estava familiarizada com as terminologias.

A utilização de máscaras e a barreira física existente levava a que houvesse a necessidade de falar mais alto, para que nos pudéssemos compreender, o que em determinadas situações não era o ideal, tendo em conta que em certos atendimentos o utente desejava maior privacidade.

– **Alteração da portaria n.º 284-A/2016 – alterações às Normas de Dispensa de medicamentos por via eletrónica**

Após o dia 3 de agosto a dispensa de medicamentos prescritos em receita eletrónica desmaterializada, passou a ser limitada a duas embalagens por mês. Salvo se tratar de medicamentos unidose, com dispensa limitada a 4 embalagens.<sup>3</sup>

No entanto, é nos dada a possibilidade de proceder à dispensa de mais embalagens do que as permitidas por lei, salvo justificação plausível:<sup>3</sup>

- Quantidade de embalagens para cumprir a posologia ser superior a duas embalagens por mês (ou a quatro, no caso das embalagens unitárias);
- Dificuldade de deslocação à farmácia;
- Ausência prolongada do país;
- Extravio, perda ou roubo de medicamentos.

Uma vez que se trata de uma lei recente, a maioria dos utentes da farmácia não estava consciencializada para esta limitação. Foi, portanto, um desafio, enquanto estagiária aplicar este tipo de restrições aos utentes, principalmente nas situações com clientes habituados a levantar toda a receita de uma só vez, existindo deste modo, contestação por parte dos mesmos.

### **2.3. Oportunidades**

– **Existência do Hospital no mesmo edifício**

A existência do Hospital Trofa, com a especialidade de dermatologia, permitiu-me analisar várias prescrições de produtos de dermocosmética, e com algumas questões verificar a sintomatologia dos utentes. Assim, pude analisar e pesquisar sobre as escolhas feitas pelos especialistas. Isto deu-me a possibilidade de desenvolver o meu espírito crítico, e aprender para poder aplicar esses conhecimentos em futuros atendimentos.

– **Formação**

Ao longo do estágio existiu a possibilidade de assistir a várias formações, nomeadamente da Elgydium<sup>®</sup>, Aptamil<sup>®</sup> do Grupo Perrigo (Viterra<sup>®</sup>, Paranix<sup>®</sup> e Lactacyd<sup>®</sup>) e dos novos



lançamentos da Caudalie®. Na gama da fotoproteção assisti à formação das marcas Heliocare®, Isdin®, Bioderma® e da La Roche Posay® – Anthelios.

Estas formações permitiram-me adquirir conhecimento, não só dos produtos, como também sobre as marcas em si, isto é, sobre os seus fundamentos e crenças. Assim, no atendimento, consigo usufruir dessas competências, conseguindo aconselhar o que melhor se aplica às necessidades do utente.

#### – **Consultas de nutrição**

A Farmácia Lamar, possui o serviço de consultas de nutrição.

A nutricionista encontra-se todas as segundas-feiras nas instalações. As consultas são previamente agendadas pela equipa técnica da farmácia.

Esta cooperação entre farmacêuticos-nutricionistas é uma mais-valia, uma vez que para ter uma vida saudável é fundamental ter uma alimentação equilibrada.

Além disso, e como anteriormente mencionado, a farmácia dispõe de uma máquina que calcula automaticamente o IMC do utente.

Por vezes, os utentes deparam-se com valores superiores aos esperados, e demonstram desagrado e vontade de modificar essa realidade. Logo, temos a possibilidade de auxiliar o utente a conseguir atingir os seus objetivos, através da referência às consultas de nutrição, para que este possa ter o plano que melhor se adapta às suas necessidades.

#### – **Cariz social**

Durante o meu período de estágio usufruí da oportunidade de lidar com algumas das parcerias existentes na Farmácia Lamar de cariz social, na cidade de SJM, nomeadamente com a Santa Casa da Misericórdia e com a Câmara Municipal.

Subsiste ainda um plano de comparticipação feito pela Câmara Municipal de SJM, de complementaridade com o SNS, de modo a que a comparticipação final para o utente referenciado pela Câmara seja de 100%. O que permite ajudar várias famílias carenciadas na cidade.

## **2.4. Ameaças**

### **– Medicamentos esgotados e rateados**

Existe, por vezes, a possibilidade de determinados medicamentos se encontrarem esgotados por um longo período, causando inquietação e transtorno nos utentes.

Devido à inexistência de alternativa de genérico, o medicamento mais solicitado pelos utentes e que se mantém esgotado é o Victan<sup>®</sup>. Revelou-se difícil lidar com o desespero que alguns utentes exibiram, face à inacessibilidade deste medicamento.

O mesmo aconteceu com a Fluoxetina Nodepe<sup>®</sup>, porém, uma vez que existem disponíveis alternativas com o mesmo princípio ativo, a indisponibilidade deste não se fez notar tanto quanto a do anterior.

Já com o Xanax<sup>®</sup> 0,5mg XR, tivemos casos de utentes que preferiram optar pelo genérico enquanto outros se mostraram irredutíveis à troca do mesmo.

No que diz respeito aos medicamentos rateados, este rateio tem como objetivo garantir que todas as farmácias tenham acesso aos medicamentos. Tendo isto em vista, foi criado o sistema de encomenda instantânea por Via Verde, que limita as encomendas a duas unidades e requer a existência de receita médica. Contudo, este sistema de encomenda não se encontra disponível para todos os medicamentos em rutura de *stock*.

Tanto os medicamentos rateados como os esgotados, na ausência de uma alternativa terapêutica idêntica, podem colocar em risco a saúde e o bem-estar dos utentes.

### **– Existência de uma Parafarmácia no mesmo edifício**

A existência de uma parafarmácia no mesmo edifício que a Farmácia Lamar, torna-se num concorrente direto no que diz respeito à venda de MNSRM.

Posto isto, não só foi imperativo a aplicação de preços competitivos, como também marcar pela diferença no atendimento realizado ao utente. Neste contexto, é importante utilizar os nossos conhecimentos adquiridos ao longo do curso e do estágio, de forma e fazer um atendimento humanístico e direcionado às necessidades do utente, tendo em conta as suas características e os benefícios.

## ' "Conclusão

Em suma, e tal como foi referido ao longo deste relatório, o plano de estágio revelou-se bastante completo e enriquecedor, refletindo-se na aquisição das minhas competências.

Toda a equipa técnica, sem exceção, mostrou-se disponível e colaborante sempre que solicitei ajuda, nomeadamente, no decorrer dos atendimentos que realizei.

Tal como anteriormente mencionado, e tendo em conta a história da Farmácia Lamar, esta possui vários tipos de clientes, desde os fidelizados aos utentes de passagem. Isto aumenta a abrangência de cenários possíveis, com os quais me poderei deparar ao longo da profissão, permitindo, ganhar a destreza de modificação da abordagem mediante o utente.

Quanto aos pontos fracos, ao longo do estágio consegui colmatar algumas falhas, como a associação dos nomes comerciais às DCI, e relativamente às lacunas de aprendizagem que mais senti *on field*, são um ótimo ponto de partida para poder posteriormente, melhorar enquanto profissional, com a aquisição destes novos conhecimentos.

A oportunidade de assistir a formações foi fundamental para poder organizar alguns dos conhecimentos adquiridos no percurso académico.

Um dos meus maiores desafios, foi conseguir aplicar os conhecimentos adquiridos e adaptar as terminologias, de modo a conseguir explicar aos utentes os conceitos, quando estes possuem baixa literacia na área de saúde.

O contacto diário com os utentes, aumentou a minha vontade de evoluir nesta área farmacêutica.

A profissão de farmacêutico infelizmente ainda não é bem notada pelos vários profissionais de saúde. No entanto, após contactar com os utentes, percebi que na sociedade em geral, o farmacêutico é um apoio muito forte.

O contacto com os vários utentes e a entreatajuda sentida na Farmácia Lamar permitiram que diariamente me sentisse grata por poder exercer esta profissão. Por tudo isto, o balanço final é bastante positivo.

## (. **Referências Bibliográficas**

1. Mindtools – **SWOT Analysis**. Emerald Works Limited, (2020). [Acedido a 5 de setembro de 2020]. Disponível na Internet: [https://www.mindtools.com/pages/article/newTMC\\_05.htm](https://www.mindtools.com/pages/article/newTMC_05.htm)
2. INFARMED – **Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde**. Lisboa, (2019). [Acedido a 5 de setembro de 2020]. Disponível na Internet: [https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas\\_Prescri%C3%A7%C3%A3o/bcd0b378-3b00-4ee0-9104-28d0db0b7872](https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Prescri%C3%A7%C3%A3o/bcd0b378-3b00-4ee0-9104-28d0db0b7872)
3. Associação Nacional das Farmácia – **Circular- Alteração às Normas de dispensa de medicamentos por via eletrónica**. Farmácias Portuguesas, Lisboa. 2020.
4. Trimb Healthcare AB – **Resumo das Características do Medicamento**. Suécia: Estocolmo, (2004). [Acedido a 9 de setembro de 2020]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

# Anexos

## Anexo I

### Receita Médica Nº



Utente: \_\_\_\_\_ RN  
 Telefone: \_\_\_\_\_ R.C.: \_\_\_\_\_  
 Entidade responsável: SNS  
 Nº. de Beneficiário: \_\_\_\_\_

Especialidade: MEDICINA DENTÁRIA  
 Telefone: \_\_\_\_\_

| Rx | DCI / Nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem, posologia   | Nº | Extenso | Identificação Ótica |
|----|---|----|---------|---------------------|
| 1  | Paracetamol, Ben-U-Ron, 1000 mg, Comprimido, Blister - 18 unidade(s)<br><b>Posologia: 1 Comprimido, 4 vezes por Dia, durante 35 dias</b><br>Exceção c) do n.º 3 do art. 6.º - continuidade de tratamento superior a 28 dias   | 1  | Uma     | *5440987*           |
| 2  | Deflazacorte, Rosilan, 30 mg, Comprimido, Fita termossoldada - 10 unidade(s)<br><b>Posologia: Durante 29 dia(s) - 1 comprimido duas vezes dia nos primeiros 3 dias depois um comprimido por dia at</b><br>Exceção c) do n.º 3 do art. 6.º - continuidade de tratamento superior a 28 dias | 1  | Uma     | *8657015*           |
| 3  | Amoxicilina, Cipamox, 1000 mg, Comprimido, Blister - 16 unidade(s)<br><b>Posologia: 4 vezes por Dia, durante 30 dias</b><br>Exceção c) do n.º 3 do art. 6.º - continuidade de tratamento superior a 28 dias   | 1  | Uma     | *9577700*           |
| 4  | Ibuprofeno, Brufen, 600 mg, Comprimido revestido por película, Blister - 60 unidade(s)<br><b>Posologia: 1 Comprimido, 3 vezes por Dia, durante 30 dias</b><br>Exceção c) do n.º 3 do art. 6.º - continuidade de tratamento superior a 28 dias   | 1  | Uma     | *8660811*           |

Validade: 30 dias  
 Data: 2020-06-15  
 (assinatura do Médico prescritor)

R0171BWFQZSj - VENDA - 1197520 (9) 15/06/20

| Prod | PUP       | Pref                  | Qt      | Comp          | Utente | PV4  | Incentivo |
|------|-----------|-----------------------|---------|---------------|--------|------|-----------|
| 1)   | *5440987* | - Ben-U-Ron,          | 1000 mg | x 18 comp     |        |      |           |
|      | 2,79      | 1,79                  | 1       | 0,66          | 2,13   | 1,89 | 0,00      |
| 2)   | *9577700* | - Cipamox,            | 1000 mg | x 16 comp     |        |      |           |
|      | 4,02      | 3,85                  | 1       | 2,66          | 2,16   | 5,40 | 0,35      |
| 3)   | *8660811* | - Brufen,             | 600 mg  | x 60 comp rev |        |      |           |
|      | 6,18      | 4,13                  | 1       | 1,53          | 4,65   | 4,23 | 0,00      |
| 4)   | *5150571* | - Deflazacorte Tolife | 30 mg   | x 10 co       |        |      |           |
|      | 6,62      | 6,13                  | 1       | 2,27          | 4,55   | 6,62 | 0,35      |
| T:   | 20,41     |                       | 4       | 7,12          | 13,29  |      | 0,70      |

Declara que: Na foram dispensadas as 4 embalagens de medicamentos constantes na receita e prestados os conselhos sobre a sua utilização.  
 Direito de opção:  
 1,3 Exerci o direito de opção para o medicamento com preço superior ao 5.º preço mais barato.  
 4 Exerci o direito por medicamento mais barato que o prescrito para a continuidade terapêutica de tratamento superior a 28 dias.  
 2 Não exerci direito de opção.

Ass. do Utente \_\_\_\_\_

## Anexo 2

R01718WFQZSj - VENDA - 1197520 (9) 15/06/20

| Prod | PUP       | PRef | Qt | Comp | Utente | PV4  | Incentivo |
|------|-----------|------|----|------|--------|------|-----------|
| 1)   | *5440907* |      |    |      |        |      |           |
|      | 2,79      | 1,79 | 1  | 0,66 | 2,13   | 1,89 | 0,00      |
| 2)   | *5158571* |      |    |      |        |      |           |
|      | 6,62      | 6,13 | 1  | 2,27 | 4,35   | 6,62 | 0,35      |
| 3)   | *9577700* |      |    |      |        |      |           |
|      | 4,02      | 3,05 | 1  | 2,66 | 2,16   | 5,40 | 0,35      |
| 4)   | *8660811* |      |    |      |        |      |           |
|      | 6,16      | 4,13 | 1  | 1,53 | 4,65   | 4,23 | 0,00      |
| T:   | 20,41     |      | 4  | 7,12 | 13,29  |      | 0,70      |

Declaro que: Me foram dispensadas as 4 embalagens de medicamentos constantes na receita e prestados os conselhos sobre a sua utilização.  
Direito de Opção:  
2 Exerci o direito por medicamento mais barato que o prescrito para a continuidade terapêutica de tratamento superior a 28 dias.  
1,3,4 Não exerci direito de opção.

Ass. do Utente \_\_\_\_\_

→ →  
→ →

## **Parte II**

**“Meta-análise: Avaliação do risco da utilização do Upadacitinib no tratamento da Artrite Reumatoide”**

## Lista de Siglas e Abreviaturas

**ADA** – Adalimumab

**ADN** – Ácido desoxirribonucleico

**ANDAR** – Associação Nacional de Doentes com Artrite Reumatoide

**AR** – Artrite Reumatoide

**AUC** – Área Sobre a Curva

**bDMARD** – *biological disease-modifying antirheumatic drug*

**csDMARD** – *conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug*

**DMARD** – *Disease-modifying antirheumatic drug*

**EC** – Ensaio Clínicos

**EMA** – Agência Europeia do Medicamento

**EULAR** – *European League Against Rheumatism*

**FDA** – *Food and Drug Administration*

**FLS** – Fibroblastos-like dos sinoviócitos

**ijAK** – Inibidores JAK

**IL** – Interleucina

**IL-R** – Recetor IL

**JAK** – Cinase Janus

**MA** – Meta-Análise

**MAPK** – Proteína Cinase Ativada pelo Mitogénio

**MMP** – Metaloproteínases

**MTX** – Metotrexato

**NF- $\kappa$ B** – Fator Nuclear *kappa*-B

**PBO** – Placebo

**RANKL** – Recetor ativador do fator nuclear *kappa* B

**RR** – *Risk Ratio*

**SI** – Sistema Imunológico

**STAT** – Sinal Tradutor e ativador dos *pathways* de transcrição

**TLR** – Recetores do tipo Toll (TLR)

**TNF** – Fator de Necrose Tumoral

**TNFR** – Recetor do TNF

**tsDMARD** – *targeted synthetic DMARD*

**UPA** – Upadacitinib



## **Resumo**

O Upadacitinib (UPA) é um fármaco pertencente à classe dos inibidores seletivos da cinase Janus (JAK)-I, administrado por via oral.

O objetivo da pesquisa foi avaliar o risco associado ao tratamento da artrite reumatoide (AR) com este fármaco e efetuar uma análise comparativa do perfil de segurança dos fármacos atualmente mais utilizados no tratamento da mesma.

Para isto, foram incluídos estudos de fase II e III, que integravam ensaios clínicos (EC) randomizados, duplamente cegos, com voluntários diagnosticados com AR, que comparassem o fármaco em estudo (grupo experimental) com um grupo controlo.

Os resultados estão expressos em gráficos floresta realizados com base na meta-análise.

Uma das maiores limitações deste estudo foi o facto de englobar estudos de curta duração.

O UPA demonstrou ter um menor risco associado à sua utilização em comparação com os restantes fármacos abordados.

**Palavras-chave:** Upadacitinib; Artrite reumatoide; Meta-análise; Segurança; Infecção.

## **Abstract**

Upadacitinib (UPA) is a drug which belongs to Janus kinase (JAK) I-selective inhibitors class, administered orally.

This research aimed to evaluate the risk associated with Rheumatoid Arthritis (RA) treatment with this drug and analyze its safety compared to the other drugs known to treat RA.

For this, were included in phase II and III studies which integrated randomized and double-blind clinical trials (CT) with volunteers diagnosed with RA and CT that compared the study drug (experimental group) with the control group.

The results are expressed in "forest plot" based on meta-analyses.

One of the biggest limitations was the fact that in this research were included short-term studies.

UPA expressed less risk associated when compared to the other drugs.

**Keywords:** Upadacitinib; Rheumatoid Arthritis; Meta-analyses; Safety; Infection.

## % Introdução

A Artrite Reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crónica, para a qual existem vários fármacos em estudo para melhorar a qualidade de vida aos doentes.

O fármaco Upadacitinib (UPA) demonstrou potencial para ser um medicamento introduzido no tratamento de doentes diagnosticados com AR.<sup>1</sup>

Existem essencialmente 3 classes terapêuticas para o tratamento da AR, sendo estas, os *conventionals synthetic disease-modifying antirheumatic drugs* (csDMARDs), os *biologicals disease-modifying antirheumatic drugs* (bDMARDs) e os inibidores JAK. Nesta pesquisa foi abordado um fármaco de cada uma destas classes, sendo o Metotrexato (MTX) o representante dos csDMARDs, o Adalimumab (ADA) como exemplo de um bDMARD e o Upadacitinib o representante dos inibidores JAK.

Foram incluídos estudos de fase II e de fase III, realizados em doentes com diagnóstico de AR que iniciavam o tratamento com UPA, independentemente de se tratar de doentes MTX-naïves, doentes com resposta insuficiente ao tratamento com MTX, ou em tratamento concomitante com MTX (analisando neste caso a vantagem desta associação terapêutica face ao tratamento com MTX + ADA). Foram também incluídos os estudos de segurança que possuíam um medicamento placebo (PBO) como comparador ao UPA. Desta forma temos que o grupo experimental nos vários estudos englobava indivíduos tratados com UPA, sendo o grupo controlo os indivíduos tratados com os fármacos (MTX, ADA ou PBO).

Como metodologia de apresentação dos resultados foi utilizado o método estatístico da Meta-análise. Esta foi realizada recorrendo ao programa informático “*Review Manager 5.3*”, através do qual se elaborou os vários gráficos em floresta (“*forest plot*”). Destes gráficos podemos extrair informações relevantes para proceder à comparação do perfil de segurança dos vários fármacos.

De cada um desses estudos, foram retirados os efeitos adversos reportados durante a realização dos mesmos. Tendo-se, posteriormente, comparado a incidência destes efeitos adversos entre o grupo de controlo e o experimental.

Os efeitos adversos mais reportados foram as infeções do trato respiratório superior adjacente ao tratamento com o UPA e o ADA, e perturbações gastrointestinais e doenças hepáticas no caso de tratamento com MTX.

Todos os estudos englobados nesta análise são ensaios clínicos randomizados, duplamente cegos, nos quais cada voluntário tinha igual probabilidade de pertencer ao grupo experimental ou grupo controlo.

## **& Artrite Reumatoide**

A artrite reumatoide é uma doença que afeta 1% da população mundial.<sup>2</sup>

*“Nearly 3 million people in Europe are living with rheumatoid arthritis, the majority of whom don't reach remission and may be suffering from pain, fatigue, morning joint stiffness and flares”* - Professor Ronald van Vollenhoven, M.D., Ph.D., *Amsterdam Rheumatology And Immunology Center, Amsterdam, The Netherlands.*<sup>1</sup>

Em Portugal, estão cerca de 40.000 doentes diagnosticados com AR. Segundo a Associação Nacional de Doentes com Artrite Reumatoide (ANDAR) existem fatores de risco para o desenvolvimento da mesma, tais como: <sup>3</sup>

- Sexo – Mulheres são frequentemente mais afetadas (4 mulheres para 1 homem);
- Idade – Surge maioritariamente em adultos jovens e em mulheres pós-menopáusicas. No entanto, não inviabiliza o aparecimento desta doença noutras idades.

Esporadicamente, existem relatos de casos de AR após infeções por Parvovírus e vírus da Rubéola ou após vacinações contra a Rubéola, Tétano, Hepatite B e Influenza.<sup>3</sup>

A artrite reumatoide é uma doença inflamatória crónica, na qual, existe um aumento das concentrações das células do Sistema Imunológico (SI), bem como, dos mediadores inflamatórios solúveis.<sup>4</sup>

### **& I. Processo inflamatório**

A inflamação é uma resposta do Sistema Imunológico (SI) a um estímulo prejudicial ao nosso organismo. Este pode ser causado por agentes patogénicos, células danificadas, compostos tóxicos ou pela radiação. O SI reage em prol de cessar esse mesmo estímulo e inicia então um processo de reparação.<sup>4</sup>

A inflamação local, caracteriza-se por edema, rubor, calor, dor e perda da função tecidual.<sup>4</sup>

Durante o processo inflamatório, várias células e moléculas migram para o local da lesão de modo a restabelecer a homeostase do organismo. Isto, conduz a uma resposta imunológica e vascular no local da lesão ou infeção.<sup>4</sup>

Daí que, a microcirculação desempenhe um papel fundamental na resposta do organismo à inflamação, visto que, há aumento da permeabilidade vascular e conseqüente recrutamento de leucócitos ao local da lesão. Assim, existe um aumento da libertação e acumulação dos mediadores inflamatórios *in situ*.<sup>4</sup>

Posto isto, e perante uma lesão no organismo, este inicia uma cascata de sinalização com o objetivo de recuperar os tecidos afetados. Estes sinais, ativam os leucócitos quimiotáticos que se deslocam desde o seu local de formação até ao local da lesão. Os leucócitos ativados produzem citocinas que induzem a resposta inflamatória, aumentando assim a sua proporção.<sup>4</sup>

### **&I.I. Mecanismo da resposta inflamatória**

Os padrões dos recetores da superfície celular reconhecem o estímulo prejudicial. O organismo emite um estímulo inflamatório que ativa a cascata de sinalização inflamatória intracelular, que posteriormente ativa os mediadores inflamatórios.

Este estímulo primário envolve as citocinas como a Interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), Interleucina-6 (IL-6) e o Fator de Necrose Tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), que medeiam a inflamação através da interação com os Recetores do tipo Toll (TLR)\*, Recetor IL-1 (IL-1R), Recetor IL-6 (IL-6R) e o Recetor do TNF (TNFR).<sup>4</sup>

A Proteína Cinase Ativada pelo Mitogénio (MAPK), o Fator Nuclear *kappa*-B (NF- $\kappa$ B) e a JAK são importantes alvos de ativação de sinalização da cascata intracelular, isto é o Sinal Tradutor e ativador dos *pathways* de transcrição (STAT).<sup>4</sup>

Posto isto, os marcadores inflamatórios são libertados e as células inflamatórias são recrutadas ao local da lesão.

No caso específico da AR, esta migração das células inflamatórias e dos mediadores inflamatórios tem como destino o interior das articulações provocando, deste modo, hiperplasia sinovial bem como das células linfóides.

Assim, temos que, apesar de a inflamação ser uma resposta vital para manter a homeostase do organismo, quando esta é exacerbada e contínua, torna-se patológica.

\*Os TLR estão principalmente nas membranas de células mononucleares fagocíticas e que são estimulados por diferentes componentes antigénicos.

## **&2. Fisiopatologia da Artrite Reumatoide**

Ainda não existe uma explicação totalmente fundamentada na regulação dos fatores genéticos e mecanismos epigenéticos para o desenvolvimento da AR.<sup>5</sup>

Existem, no entanto, alguns fatores patológicos ou comportamentais que parecem potenciar o aparecimento da doença, fazendo parte deste grupo o facto de ser fumador e a obesidade.<sup>5</sup>

Numa fase inicial do desenvolvimento da AR, existe a ativação do SI com o recrutamento de leucócitos para o compartimento sinovial, através da expressão das moléculas de adesão e das quimiocinas.<sup>6</sup>

Os linfócitos T-*helper* 17 demonstraram estar também envolvidos na sinovite, uma vez que estes são produtores potentes das citocinas pro-inflamatórias como as IL-17A, IL-21 e TNF- $\alpha$ .<sup>6</sup>

As células T pro-inflamatórias, as citocinas e os complexos imunológicos estimulam os macrófagos e os fibroblastos-*like* dos sinoviócitos (FLS) a produzirem mais citocinas pro-inflamatórias como o TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-15 e IL-23.<sup>6</sup>

Nas articulações dos doentes com AR, os FLS proliferam e adaptam o fenótipo pro-inflamatório com o aumento da expressão das citocinas, da adesão molecular e da matriz das metaloproteinases (MMP).<sup>6</sup>

As MMPs levam à destruição da cartilagem e à inflamação sinovial crónica. Estas por sua vez, promovem ainda mais a libertação das citocinas em conjunto com os macrófagos, o que aumenta o catabolismo tecidual, sendo as IL-1, IL-17 e TNF- $\alpha$  as citocinas mais relevantes.<sup>7</sup>

A lesão óssea aumenta com a estimulação da expressão do ligante do recetor ativador do fator nuclear *kappa* B (RANKL) pelos FLS. Em conjunto com os mediadores inflamatórios, estimulam a atividade catabólica dos osteoclastos.<sup>7</sup>

Uma vez ativados, os FLS proliferam, podendo migrar para outras articulações e causar também, estas lesões.

Ainda no líquido sinovial podemos encontrar anticorpos que libertam protéases e espécies reativas de oxigénio que causam degradação óssea, bem como, exacerbação da resposta inflamatória.<sup>5</sup>

Desta forma, temos que o principal processo patológico, que está na origem da AR, é a inflamação crónica, que possui vários mecanismos conduzindo à exacerbação da mesma.

### **&2.1. Sintomatologia**

Em termos da apresentação clínica, esta pode ser variável, sendo que o seu início pode ser de forma lenta e progressiva ou de forma aguda e repentina. Os casos mais reportados são os que surgem de forma gradual.

Em termos locais, os doentes com AR reportam dores nas articulações, mais frequentemente nas pequenas, isto é, nas mãos e nos pés, de forma bilateral e simétrica. À medida que a doença vai progredindo, as articulações maiores, tais como os joelhos e cotovelos, podem inflamar também. Além dos sintomas a nível local, podem também surgir sintomas gerais, como febre, perda de peso, cansaço ou até sensação gripal.<sup>8</sup>

### **' . Terapêutica**

Após o diagnóstico de artrite reumatoide, deve-se iniciar de imediato o tratamento, para atrasar a sua progressão. O objetivo da terapêutica passa pela minimização das dores e do inchaço das articulações, de modo a prevenir deformações irreversíveis, melhorando a qualidade de vida dos doentes. A base da terapêutica para a AR são os DMARDs (do inglês *Disease-modifying antirheumatic drugs*). Atualmente, existem três tipos de classes terapêuticas (crónicas) para esta patologia, os DMARDs biológicos, os não biológicos (clássicos/convencionais) e os *targeted synthetic* (inibidores JAK).<sup>9</sup>

Os DMARDs biológicos incluem anticorpos monoclonais e recombinantes dos recetores que bloqueiam ligação das citocinas. Tal como descrito no ponto 2.1, as citocinas são promotoras da cascata de inflamação responsável pelos sintomas da AR.<sup>9</sup>

Os DMARDs *targeted synthetic* são os inibidores da Janus Cinase. Estes impedem a sua ligação e consequente fosforilação da STAT. Isto, por sua vez, impede a ativação da cascata de inflamação.

Apesar de inicialmente o tratamento ser em monoterapia, sabe-se que o tratamento com dois ou mais DMARDs, especialmente com diferentes mecanismos de ação, é mais eficaz. Na situação de um diagnóstico numa fase mais avançada é aconselhável que se inicie logo a terapia dupla. No entanto, é necessário realçar que no caso da associação dos vários fármacos, o risco de efeitos adversos aumenta.<sup>9</sup>

A primeira linha de tratamento passa pelo Metotrexato (csDMARD), uma vez que, se trata da molécula mais antiga e estudada para o tratamento da AR. Este é um antagonista do ácido fólico e que pertence à classe dos medicamentos citotóxicos conhecidos como antimetabolitos.<sup>9</sup>

Os inibidores da TNF, como o Adalimumab fazem parte da primeira linha de tratamento da terapêutica biológica, uma vez que, são a classe dos bDMARDs com mais estudos.<sup>9</sup>

Como terapêutica complementar, utiliza-se também os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e corticosteroides, que têm como objetivo o controlo dos sintomas característicos da fase aguda da doença, como a dor e a inflamação, devendo ser portanto utilizados no início do tratamento para diminuir os sintomas e após o controlo, apenas em SOS, não devendo fazer parte do tratamento crónico do utente, dando-se preferência aos DMARDs.<sup>9</sup>

### **1.1. Esquema de tratamento, segundo a EULAR**

As recomendações feitas pela EULAR (Liga Europeia contra o Reumatismo, do inglês *European League Against Rheumatism*) indicam que a primeira linha de tratamento passa pelo Metotrexato, com exceção de existência de contraindicação, em associação com glucocorticoides, durante um curto período, portanto, durante a fase aguda. Tanto os AINEs (ex. ibuprofeno), como os glucocorticoides (ex. metilprednisolona) podem ser administrados por via oral ou injetável (intramuscular ou intrassinovial), mediante o estado do doente. No que diz respeito às dosagens, estas deverão ser as mais baixas possíveis e a sua duração de utilização a mais curta possível.<sup>9</sup>

No caso de contraindicação para o MTX o tratamento inicia-se com Leflunomida ou Sulfassalazina<sup>9</sup>, que pertencem também ao grupo dos csDMARDs.

A primeira linha de tratamento mantém-se durante 3 meses e procede-se à reanálise. Caso existam melhorias, mantém-se o tratamento. Se ao fim de 6 meses atingir os valores alvo, então reduz-se a dose para a dose de remissão e mantém-se o tratamento com o MTX, ou Leflunomida / Sulfassalazina.<sup>9</sup>

Na ausência de melhorias, passa-se à segunda linha de tratamento, na qual entram os fármacos biológicos (bDMARD) ou os inibidores JAK (iJAK). Procede-se como no caso anterior, isto é, realizam-se as reanálises ao fim de 3 e 6 meses e no caso de alcançar os níveis alvo, faz-se a redução da dose para a de manutenção. No entanto, caso não ocorram melhorias, alteram-se os fármacos. Nesta fase podemos trocar apenas de molécula, mas



manter a classe terapêutica ou trocar a classe terapêutica (entre os bDMARDs e os inibidores JAK), até se alcançarem os níveis alvo.<sup>9</sup>

## 1.2. Problemas de segurança dos vários medicamentos

### – Metotrexato (csDMARD)

Dado que, este atua como imunossupressor, através da inibição competitiva da enzima dihidrofolato redutase, inibindo deste modo a síntese de ADN (ácido desoxirribonucleico), é necessário ter precaução com os danos que poderá provocar a nível cromossómico. Em termos da sua teratogenicidade é necessário realçar que este provoca embriotoxicidade, aborto e malformações congénitas.<sup>10</sup>

Durante o tratamento, após as análises iniciais pouco espaçadas, e depois de alcançar o controlo da doença, deve-se fazer contagem dos leucócitos e averiguar a estabilidade do doente, de 3 em 3 meses. Este intervalo reduz-se no caso de haver aumento de dose, ou de se tratar de um doente idoso.<sup>10</sup>

Este fármaco provoca a supressão hematopoiética, como tal, a contagem dos leucócitos e das plaquetas é extremamente importante. Ainda nesta vertente da imunossupressão, é expectável que o doente que efetue tratamento com este fármaco, seja mais suscetível a desenvolver infeções, sendo as mais reportadas pneumonia, infeção por *Herpes zoster*\*, tuberculose\*, hepatite B\* ou C\* (\*sendo que estas podem estar previamente inativas e reativarem após o início do tratamento com MTX).<sup>10</sup>

O MTX é também causador conhecido do aumento dos níveis de aminotransferases séricas e quando utilizado durante um longo período este tem também demonstrado estar ligado ao desenvolvimento da doença do “fígado gordo”, à fibrose hepática e mesmo à cirrose.<sup>11</sup>

Normalmente, os doentes que acabam por desenvolver fibrose hepática, aquando de um tratamento longo com MTX, são pessoas que já possuem outros fatores potenciadores, tais como o consumo excessivo de álcool, obesidade, diabetes ou a coadministração de outro(s) fármaco(s) hepatotóxico(s).<sup>11</sup>

Uma vez que, este fármaco é maioritariamente excretado pela via renal, é necessário ter-se em conta que caso esta via esteja comprometida há necessidade de redução da dose ou até mesmo contra-indicação do início / continuação da terapêutica com o mesmo. Assim, caso a *Clearance* da creatinina esteja inferior a 30mL/min, não se deve iniciar a terapêutica com este

fármaco ou em caso de ter ocorrido durante o tratamento deve-se interrompê-lo e trocar por outra classe.<sup>10</sup>

– **Adalimumab (bDMARD)**

Doentes que são tratados com esta classe terapêutica são mais suscetíveis de desenvolver infecções graves. Dado que, são inibidores do TNF, e este é um importante agente antiviral natural que o nosso organismo possui. Vários estudos referem que o TNF parece induzir vários mecanismos antivirais em sinergia com o interferão- $\gamma$ . Estes estudos demonstraram que os recetores p55 e p75 teriam elevada relevância no que diz respeito à defesa do organismo contra os vírus. Num estudo realizado em morganhos, em ensaios *in vivo*, a inibição da ação destes recetores e consequentemente do TNF, levava à diminuição da eficácia de eliminação dos vírus.<sup>12</sup>

Desta forma, os doentes devem ser monitorizados regularmente para despiste de infeções, como a tuberculose.<sup>13</sup>

Devido ao elevado tempo de semivida (cerca de 2 semanas), a eliminação total do ADA pode demorar até 4 meses, a monitorização deve permanecer durante esse período após a cessação da terapêutica.<sup>13</sup>

As infeções graves às quais doentes com AR estão mais suscetíveis incluem infeções bacterianas, micobacterianas, fúngicas, parasitárias, virais ou outras oportunistas como listeriose, legionelose e pneumocistose.<sup>13</sup>

É necessário ter cuidado especial com a tuberculose, uma vez que a probabilidade de aparecimento ou de reativação da doença é bastante elevada.<sup>13</sup>

O mesmo acontece com doentes portadores de Vírus da Hepatite B.<sup>13</sup>

– **Upadacitinib (iJAK)**

Como nos relatos anteriores, também foram notificados casos de infeções graves, sendo as mais frequentes a pneumonia e a celulite. Nas infeções oportunistas foram notificados, adjacentes à terapêutica com UPA, casos de Tuberculose, *Herpes zoster* e candidíase oral/esofágica.<sup>14</sup>

Também como nas outras classes terapêuticas, o tratamento com o UPA não deve ser iniciado em doentes com infeção grave ativa. No início e durante todo o tratamento, estes doentes devem ser monitorizados de perto.<sup>14</sup>

Antes de iniciarem o tratamento com UPA, os doentes devem fazer rastreio de tuberculose, sendo que, em caso de infeção ativa, o doente não deve iniciar a terapêutica.<sup>14</sup>

## (. Upadacitinib

O Upadacitinib foi descoberto e desenvolvido pela AbbVie®. Trata-se de um inibidor seletivo da JAK-1 que demonstrou um grande interesse clínico no que diz respeito ao tratamento da AR moderada a severa. O UPA demonstrou também eficácia contra outras doenças inflamatórias como a Doença de Crohn, Dermatite Atópica, Artrite Psoriática e Colite Ulcerativa, não fazendo, estas últimas, parte do objetivo do presente estudo.<sup>1</sup>

Em contextualização cronológica e de modo muito resumido, o UPA em 2017 demonstrou resultados promissores nos estudos de fase III para a AR. Em 2018 foram realizados vários estudos comparativos com outros DMARDs já existentes no mercado (alguns dos quais apresentados nesta monografia). Ainda em 2018, o UPA obteve *outcomes* bastantes promissores, tendo sido no ano seguinte aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) e pela Agência Europeia do Medicamento (EMA), como inibidor oral da JAK, com indicação terapêutica para o tratamento da AR moderada a severa em caso de intolerância ou resposta inadequada a um ou mais DMARDs.<sup>15</sup>

O Upadacitinib é um inibidor potente da JAK-1, no entanto, tem também fraca ação inibitória nas outras isoformas (JAK-2, JAK-3 e TYK3).<sup>16</sup>

A hipótese que poderá estar na base do desenvolvimento deste fármaco é o facto de este apresentar elevada potência contra a isoforma JAK-1, que poderá conduzir ao aumento da eficácia no tratamento da AR, enquanto limita os efeitos nas funções biológicas que envolvem as outras enzimas JAK, como por exemplo, a hematopoiese e a função imunológica.<sup>16</sup>

O UPA apresenta elevada solubilidade e permeabilidade nas doses clínicas estudadas na margem de pH 1-7.5, o que combina com o pH fisiológico.<sup>16</sup>

### (.1. Mecanismo de ação

Como anteriormente mencionado, a AR é uma doença autoimune inflamatória crónica que envolve vários mediadores, incluindo células do SI, essencialmente linfócitos T e B e também citocinas pro-inflamatórias, como as do Fator de Necrose Tumoral, Fator de Crescimento Celular, e interleucina-6.<sup>17</sup>

Também a família de cinases Janus têm um papel importante para o normal funcionamento fisiológico, como na eritropoiese, mas também na sinalização das citocinas pro-inflamatórias que estão implicadas em várias doenças do sistema imunológico.<sup>17</sup>

A família JAK tem várias isoformas (JAK-1, JAK-2, JAK-3 e cinase tirosina 2). A JAK-1 está associada à sinalização dos processos de tradução da IL-6. Esta última tem demonstrado ser a citocina *major* envolvida na diferenciação dos linfócitos T e B e na fase aguda da resposta inflamatória.<sup>17</sup>

As interações das citocinas com os seus recetores levam a JAK a mediar o processo de sinalização de tradução JAK-STAT, em resposta à ativação do recetor. A fosforilação das JAKs promove a fosforilação e conseqüente ativação de moléculas de sinalização denominadas de STAT, levando à translocação das STATs para o núcleo das células. Isto permite a ligação das mesmas a promotores do ADN e genes alvo de transcrição.<sup>17</sup>

Os processos de sinalização mediados pela JAK-1, promovem eventos pro-inflamatórios, como o aumento da proliferação e sobrevivência das células imunológicas, à diferenciação celular e ativação dos macrófagos.<sup>17</sup>

O Upadacitinib, enquanto inibidor seletivo da JAK-1, inibe o processo celular que contribui para as condições inflamatórias da AR.<sup>17</sup>

## **(.2. Análise Farmacocinética do Upadacitinib**

### **i. Absorção**

O UPA é um fármaco de administração oral, que atinge a sua concentração máxima ( $C_{max}$ ) entre 2 a 4h após a sua administração ( $T_{max}$ ). Ao fim de 4 dias, atinge-se o *Steady State* (ss).<sup>14</sup>

A ingestão de alimentos antes da sua toma, não interfere com a eficácia da sua absorção, sendo que parâmetros como a Área Sobre a Curva (AUC) e as concentrações máximas e mínimas mantêm-se inalteradas.<sup>14</sup>

### **ii. Distribuição**

#### **a. Volume de distribuição (Vd)**

Doente com AR e com peso corporal de 74kg, o Vd do UPA é se 224 L<sup>14</sup>. Isto demonstra que se trata de uma molécula lipofílica.

### **b. Ligação às proteínas plasmáticas**

O Upadacitinib possui 52% de ligação às proteínas plasmáticas<sup>14</sup>. Quer isto dizer que não são expectáveis interações relevantes no que diz respeito à competição na ligação às proteínas plasmáticas durante da distribuição do fármaco no organismo.

### **iii. Metabolismo**

O Upadacitinib é metabolizado pela CYP3A4.<sup>14</sup> Deste modo, as concentrações plasmáticas podem ser afetadas pela coadministração de indutores / inibidores da CYP3A4.

#### **a. Toma concomitante com inibidores da CYP3A4**

Num estudo clínico, a coadministração de um inibidor da CYP3A4 como o cetoconazol resultou num aumento de 70% da  $C_{max}$  e 75% da AUC do UPA.<sup>14</sup>

#### **b. Toma concomitante com indutores da CYP3A4**

Num estudo clínico, a coadministração de um indutor da CYP3A4 como a rifampicina (indutor potente) resultou numa diminuição de 50% da  $C_{max}$  e 60% da AUC do UPA.<sup>14</sup>

### **iv. Eliminação**

#### **a. Via de eliminação**

Seguindo uma administração de doses únicas diárias de libertação imediata, temos:<sup>14</sup>

- 53% da dose total é excretada nas fezes, dos quais 38% na forma inalterada;
- 43% da dose total é excretada na urina, dos quais 24% na forma inalterada;
- 34% da dose total é excretada sob a forma de metabolitos.

#### **b. Tempo de semivida**

A semivida média do UPA varia entre 9 a 14h.<sup>14</sup>

#### **c. Clearance**

A Clearance após a administração oral em voluntários saudáveis, aos quais foi administrada a formulação de libertação prolongada, foi de aproximadamente 53,7L/h.<sup>14</sup>

#### **d. Toxicidade**

A DL50 oral do fármaco em ratos foi de 14500mg/kg.<sup>17</sup>

Aproximadamente 90% do UPA que circula na corrente sanguínea é eliminado nas 24h após a sua administração. No entanto, em caso de sobredosagem, é recomendado que o doente seja monitorizado para o caso de ocorrerem sinais e sintomas de reações adversas.<sup>14</sup>

### **(.3. Alteração dos parâmetros biológicos**

Com a toma crónica deste medicamento, determinados parâmetros vão se alterando. Os mais relevantes são: <sup>18</sup>

- Neutropenia;
- Linfopenia;
- Anemia;
- Aumento das LDL e HDL e consequente aumento do Colesterol Total;
- Aumento das enzimas hepáticas (ALT e AST).

Desta forma, os doentes que fazem terapêutica com este fármaco devem analisar regularmente estes parâmetros. Em caso de alteração abrupta ou caso desenvolva uma patologia decorrente da toma deste fármaco, o médico deve interromper a terapêutica com o mesmo.

### **(.4. Efeitos adversos**

Mediante a frequência que estes podem aparecer, temos que os mais relevantes são: <sup>14</sup>

- Muito frequentes ( $\geq 1/10$ )
  - Infecções do trato respiratório superior;
- Frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )
  - Alterações de parâmetros biológicos (neutropenia, hipercolesterolemia, aumento de CPK, ALT, AST);
  - Tosse;
  - Náuseas;
  - Pirexia;
  - Aumento de peso;
- Pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ )
  - Pneumonia;
  - Infecção por *Herpes zoster*, *Herpes simplex*, Candidíase oral;
  - Hipertrigliceridemia.

### **(.5. Posologia**

Para o tratamento de doente com AR moderada a severa, com resposta inadequada ao MTX, está indicada a formulação de libertação prolongada com a dosagem de 15mg, uma vez por dia *per os*. <sup>14</sup>

## ). **Meta-análise**

A meta-análise é uma técnica estatística de integração e análise dos resultados de um conjunto de estudos que têm o mesmo objetivo e que avaliam a mesma tecnologia.<sup>19</sup>

Esta técnica permite-nos sintetizar e comparar os diversos medicamentos que se aplicam dentro da mesma patologia. Permite, ainda, identificar as diversas variações entre os vários estudos publicados e verificar a influência que cada um deles detém.<sup>19</sup>

### ).I. **Planeamento da Meta-análise**

A primeira parte do planeamento passa por estabelecer o objetivo sendo, neste caso, o estudo do risco associado à utilização do Upadacitinib no tratamento da artrite reumatoide.

Foram incluídos, nesta monografia, estudos clínicos de Fase II e III com EC realizados em humanos com artrite reumatoide diagnosticada, nos quais o fármaco em estudo, Upadacitinib, tenha sido comparado com outros fármacos utilizados no tratamento da AR, das várias classes terapêuticas, como o Metotrexato e o Adalimumab. Nestes estudos, verificam-se comparações dos perfis de segurança. Foram ainda incluídos estudos que comparavam o perfil de segurança do UPA com o do grupo placebo.

Todos os ensaios realizados em voluntários saudáveis, bem como, voluntários com outras patologias que não a AR, foram excluídos. Ensaios clínicos de extensão e de eficácia foram igualmente excluídos desta meta-análise.

Como metodologia de pesquisa, utilizou-se os termos “Upadacitinib” e “*Rheumatoid Arthritis*”, em inglês tendo sido, posteriormente, selecionados os vários estudos mediante os critérios de inclusão e exclusão indicados anteriormente. A seleção foi realizada mediante a análise de todos os estudos que surgiram perante a pesquisa pelos termos mencionados.

Como metodologia de tratamento de dados, foi utilizado o *Risk Ratio* (RR), no qual é possível quantificar a intensidade de associação entre os vários fármacos analisados e estudados nos EC utilizados. Neste caso em específico, temos que o Grupo Exposto são os doentes tratados com Upadacitinib e o Grupo Controlo mediante os vários estudos abordados nesta monografia variam entre Placebo, Metotrexato e Adalimumab.

O RR quantifica-se mediante a seguinte fórmula:

$$\begin{aligned} \text{Risk Ratio (RR)} &= \\ &= \frac{\text{Taxa de Incidência no Grupo em Estudo (doentes expostos ao UPA)}}{\text{Taxa de Incidência no Grupo Controlo (Placebo – Metotrexato – Adalimumab)}} \end{aligned}$$

Posteriormente, os estudos foram organizados por similaridade, isto é, todos os estudos cujo grupo controlo é o PBO formam um subgrupo, podendo deste modo comparar os resultados do estudo. O mesmo acontece para os restantes grupos controlo MTX e ADA que formam dois subgrupos diferentes. Esta organização por similaridade é um passo bastante importante, uma vez, que reduz a heterogeneidade que possa estar associada à comparação entre vários estudos, aumentando assim a conformidade desta meta-análise.

Realçar que existem variáveis que inevitavelmente acarretam heterogeneidade, tais como a duração do estudo, que é variável entre eles (e o facto de ter reduzida duração, rondando as 12 semanas), bem como a utilização de várias doses para o mesmo fármaco (UPA) e ainda as diferenças entre as populações dos estudos. Constituindo as limitações do desenvolvimento desta análise.

Como modo de apresentação dos resultados, foi utilizado o Gráfico em Floresta (*forest plot*), realizado através do programa informático “*Review Manager 5.3*”. A partir deste formato de apresentação podemos exportar os resultados do teste de heterogeneidade através do “Teste I<sup>2</sup>”. Este teste permite-nos determinar a extensão da heterogeneidade entre os estudos utilizados na meta-análise realizada. (Anexo I)

Uma vez que todos os estudos que se encontravam dentro do mesmo subgrupo eram heterogéneos, tal como referido anteriormente, foi utilizado o Modelo *random-effects*, o qual já assume a existência de heterogeneidade.



## ) .2. Resultados

### ) .2.1. Estudos incluídos

**Tabela I** – Resumo dos vários estudos utilizados na realização desta monografia.

|                                  | Nome do estudo                             | Agentes comparadores | Número de pacientes em estudo (N)   | Tipo de doentes   |
|----------------------------------|--|----------------------|---|---|
| Fase II                          | BALANCE I <sup>20</sup>                    | UPA vs PBO           | N (UPA) = 55 + 55 + 55 + 55 = 220*<br>N (PBO) = 56  | Doentes com diagnóstico de AR com resposta inadequada à terapêutica com anti-TNF. |
|                                  | BALANCE II <sup>21</sup>                   | UPA vs PBO           | N (UPA) = 50 + 50 + 50 + 50 + 49 = 249*<br>N (PBO) = 50   | Doentes com diagnóstico de AR com resposta inadequada ao MTX.                     |
| Fase III                         | SELECT-NEXT <sup>22</sup>                  | UPA vs PBO           | N (UPA) = 221 + 219 = 440*<br>N (PBO) = 221   | Doentes com diagnóstico de AR com resposta inadequada aos csDMARDs.               |
|                                  | SELECT-BEYOND <sup>23</sup>                | UPA vs PBO           | N (UPA) = 164 + 165 = 329*<br>N (PBO) = 169   | Doentes com diagnóstico de AR com resposta inadequada aos bDMARDs.                |
|                                  | SELECT-COMPARE <sup>24</sup>               | UPA vs PBO           | N (UPA) = 650   | Doentes com diagnóstico de AR com resposta inadequada ao MTX.                     |
|                                  |  | UPA vs ADA           | N (PBO) = 652<br>N (ADA) = 327  |   |
|                                  | Fleischmann RM. <i>et al</i> <sup>25</sup> | UPA vs ADA           | N (UPA) = 1417  |   |
| N (ADA) = 579                    |  |                      |   |   |
| SELECT-MONOTHERAPY <sup>26</sup> | UPA vs MTX                                 | N (UPA) = 432        | Doentes com diagnóstico de AR com resposta inadequada a DMARDs. Comparação entre a continuação com o tratamento com MTX ou da alteração para o UPA. |   |
|                                  |  | N (MTX) = 216        |   |   |

Abordagem dos agentes utilizados como comparadores do Upadacitinib, do número total de participantes integrantes de cada grupo e ainda os critérios de inclusão dos doentes em cada um dos estudos.

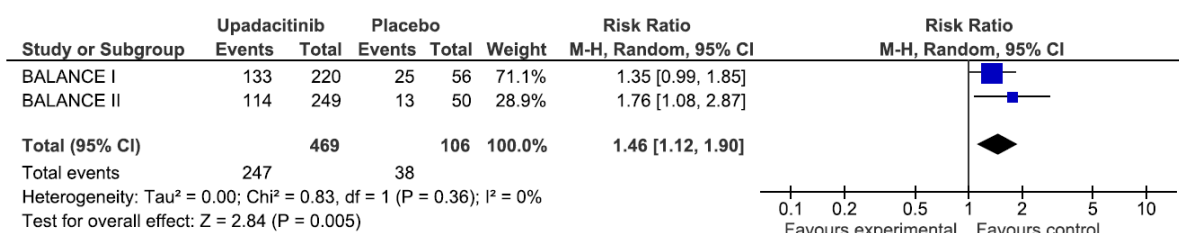
**\*NOTA:** Nestes estudos foram também avaliadas as diferentes dosagens terapêuticas para este fármaco. Como tal, para a realização dos gráficos em floresta destes estudos, somaram-se o número de pacientes em estudo (N), bem como as várias parcelares (dos vários efeitos adversos) das diferentes dosagens. csDMARDs= DMARDs convencionais sintéticos. bDMARDs= DMARDs biológicos

### ) .2.2. Gráficos em floresta

#### – Fase II

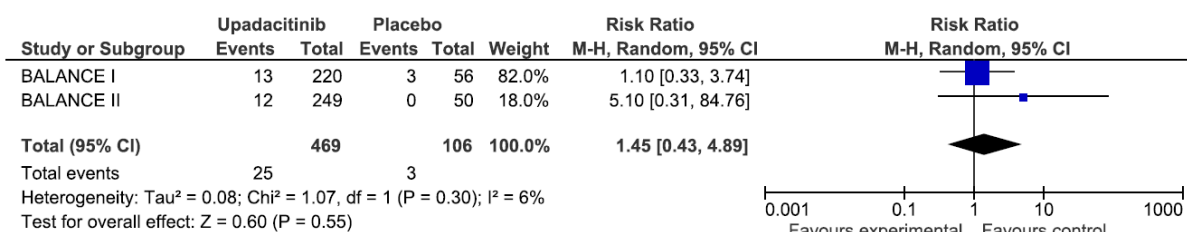
##### I. Efeitos adversos totais

##### a. Upadacitinib vs Placebo



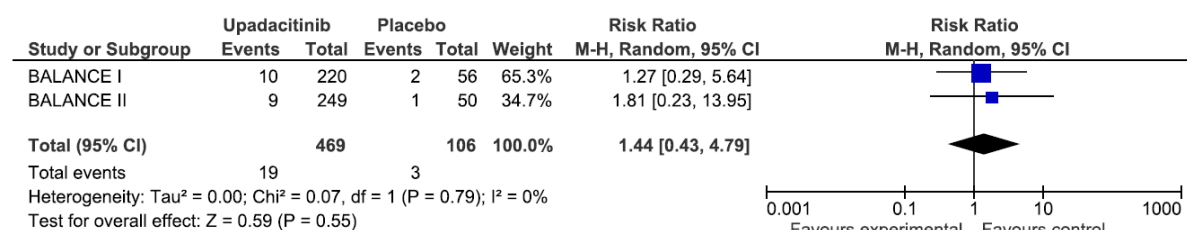
## II. Efeitos adversos graves

### a. Upadacitinib vs Placebo



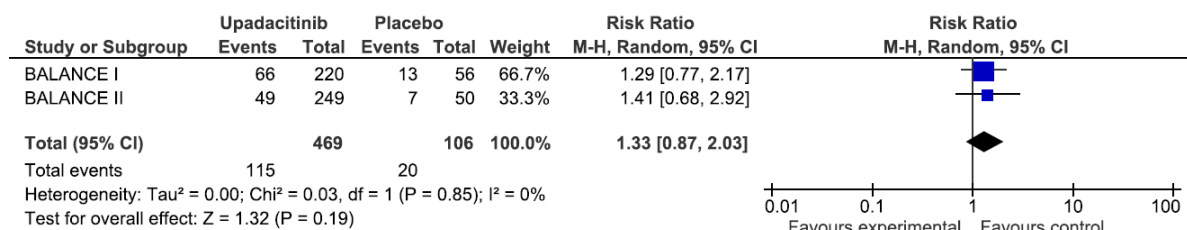
## III. Efeitos adversos que levaram à descontinuação do tratamento

### a. Upadacitinib vs Placebo



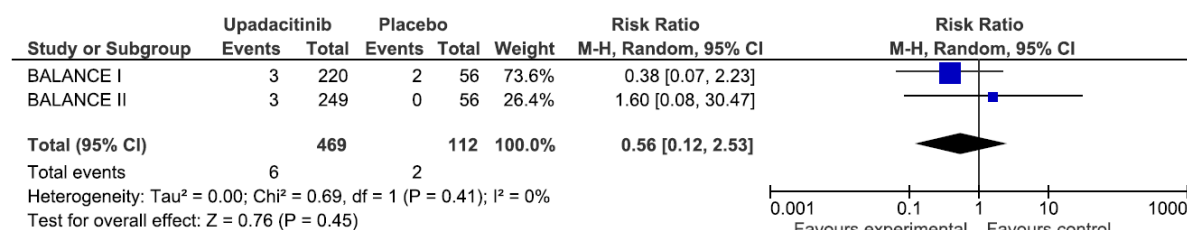
## IV. Infecções totais

### a. Upadacitinib vs Placebo



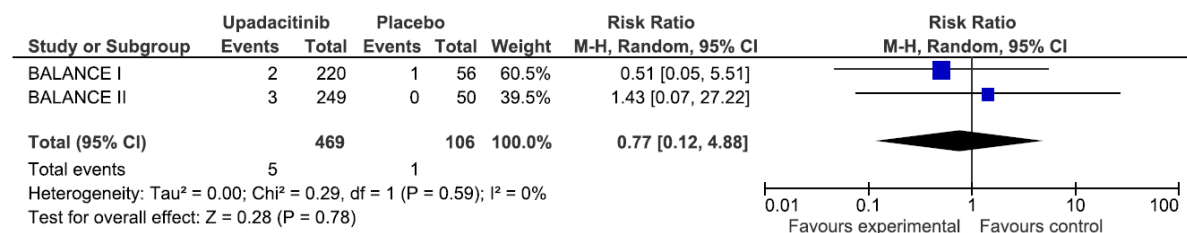
## V. Infecção por Herpes zoster

### a. Upadacitinib vs Placebo



## VI. Doença hepática

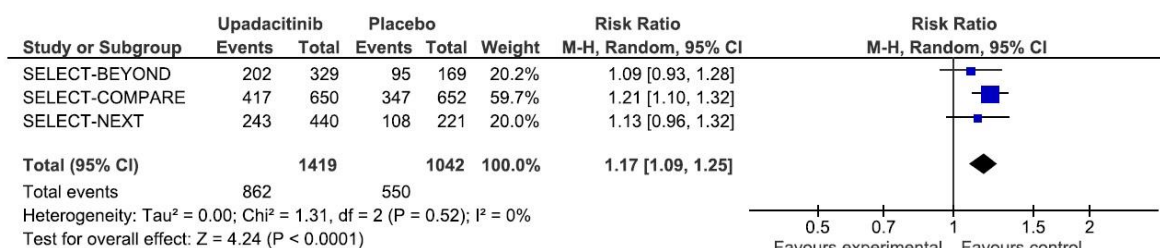
### a. Upadacitinib vs Placebo



– **Fase III**

I. **Efeitos adversos totais**

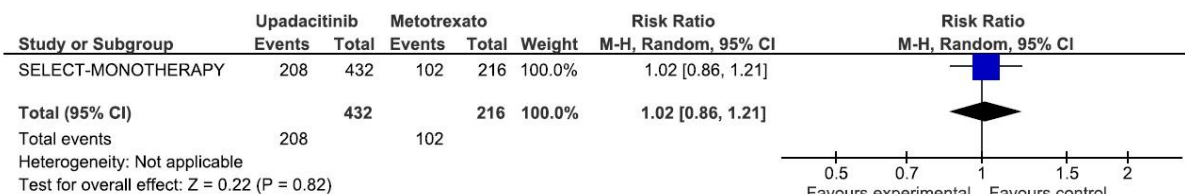
a. **Upadacitinib vs Placebo**



b. **Upadacitinib vs Adalimumab**

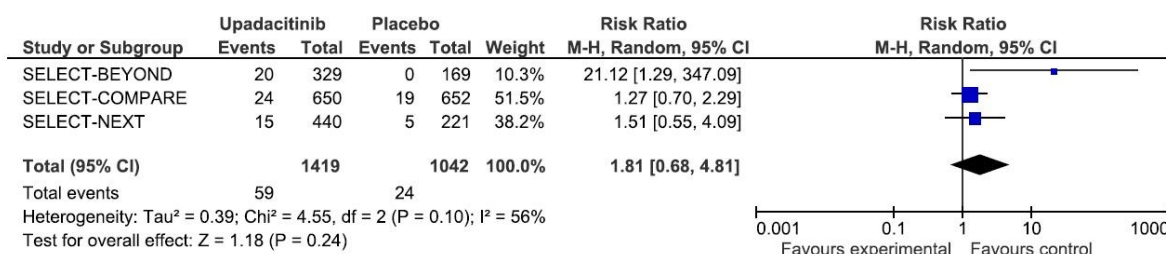


c. **Upadacitinib vs Metotrexato**



II. **Efeitos adversos graves**

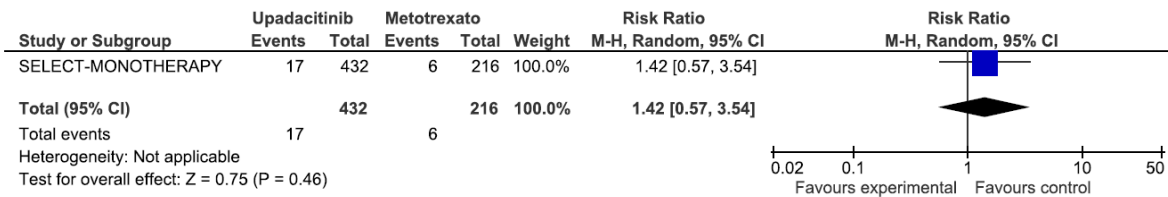
a. **Upadacitinib vs Placebo**



## b. Upadacitinib vs Adalimumab

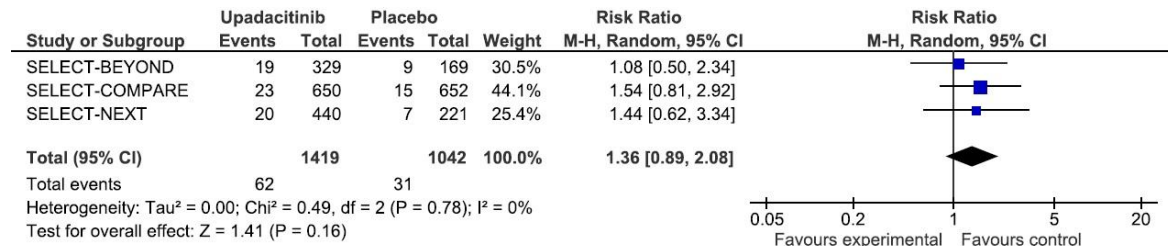


## c. Upadacitinib vs Metotrexato

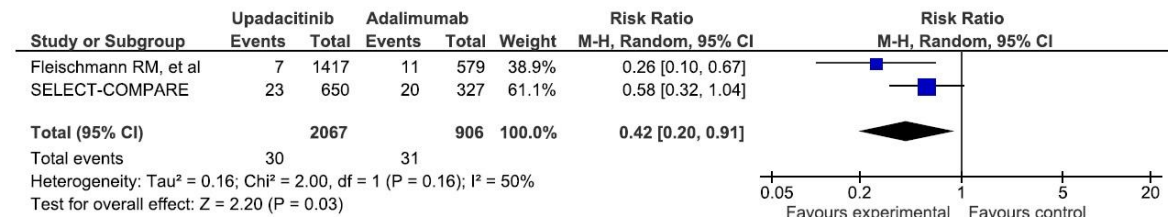


## III. Efeitos adversos que levaram à descontinuação do tratamento

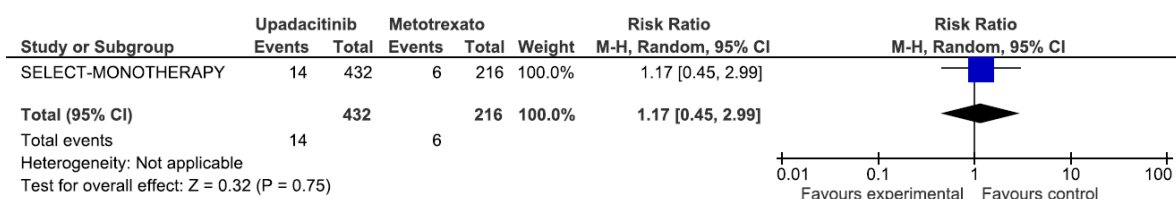
### a. Upadacitinib vs Placebo



### b. Upadacitinib vs Adalimumab

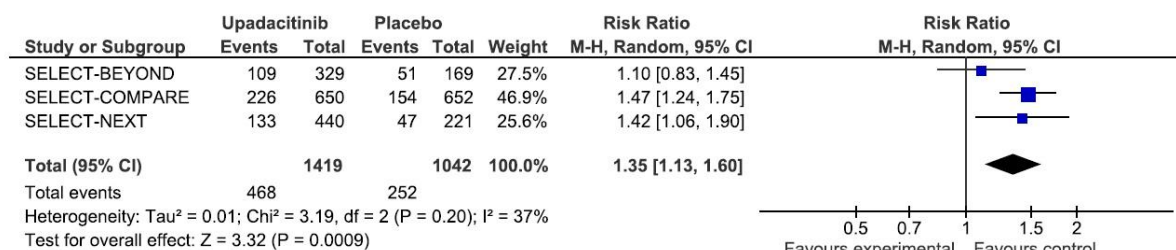


### c. Upadacitinib vs Metotrexato



## IV. Infecções totais

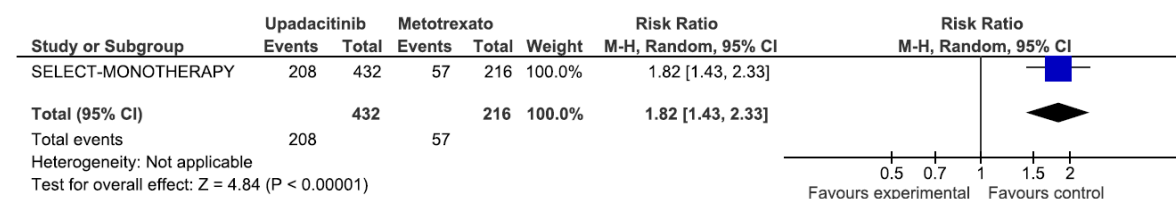
### a. Upadacitinib vs Placebo



### b. Upadacitinib vs Adalimumab

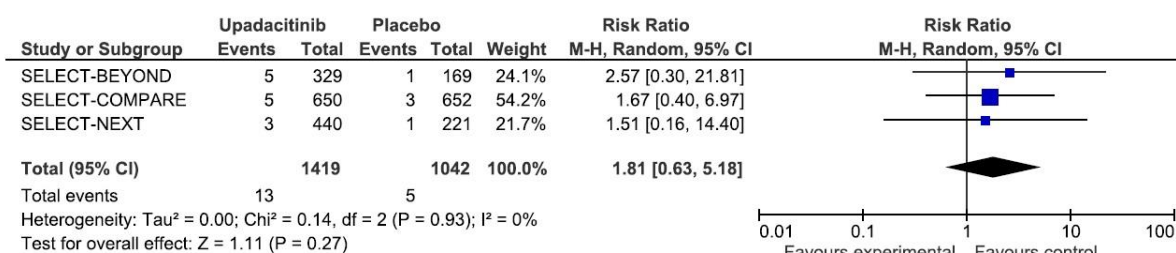


### c. Upadacitinib vs Metotrexato

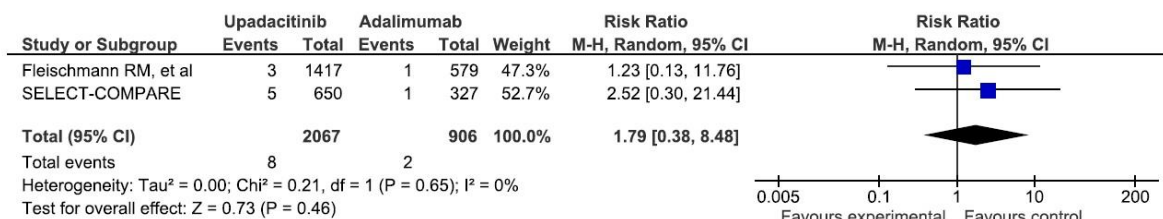


## V. Infecção por Herpes zoster

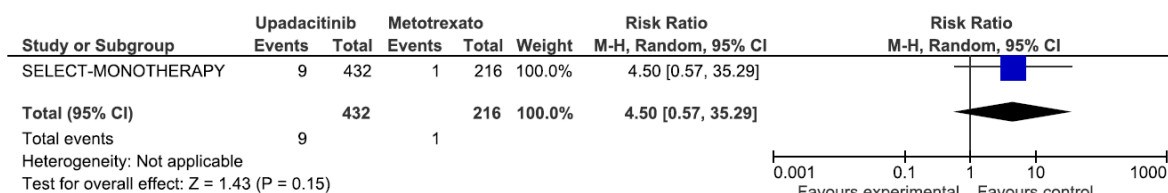
### a. Upadacitinib vs Placebo



## b. Upadacitinib vs Adalimumab

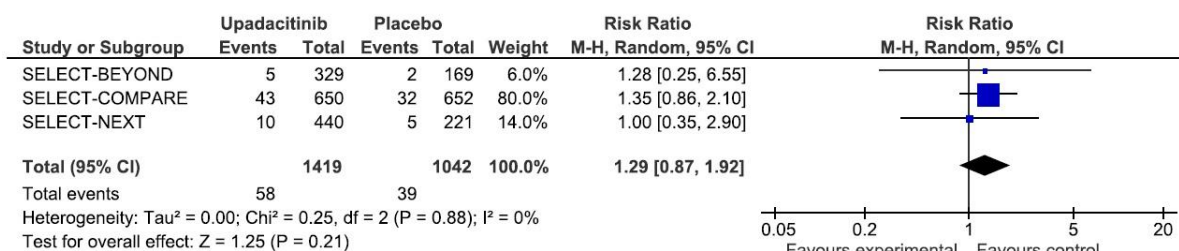


## c. Upadacitinib vs Metotrexato



## VI. Doença Hepática

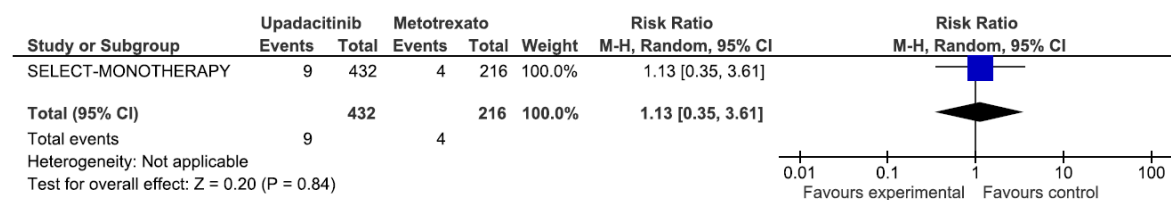
### a. Upadacitinib vs Placebo



### b. Upadacitinib vs Adalimumab



### c. Upadacitinib vs Metotrexato



## \*. **Discussão dos Resultados**

Nos estudos de fase II, apenas foram incluídos dois estudos, e em ambos o fármaco em estudo foi comparado ao placebo.

O RR favoreceu na maioria dos parâmetros o grupo placebo. Não se identificaram diferenças de risco relevantes entre o UPA e os comparadores relativamente à infecção por *Herpes zoster* e à doença hepática.

Em todos os parâmetros, o estudo BALANCE I é o que tem mais influência.

De um modo geral, os estudos foram coerentes, ou seja, a heterogeneidade foi de 0% na maioria, excetuando apenas no caso dos efeitos adversos graves, que foi de 6%, sendo também este um valor bastante reduzido.

A precisão foi bastante elevada, tendo sido apenas reduzida nos resultados da doença hepática.

Em nenhum dos parâmetros obtivemos valores que permitam atribuir significância estatística a estes estudos.

Quanto à análise dos estudos de fase III, incluídos nesta revisão, esta será dividida mediante os grupos comparadores. Posto isto, temos que:

### I. UPA vs PBO

Tal como seria expectável, tendo em conta que no grupo experimental é administrado um fármaco imunossupressor e no grupo controlo um fármaco com efeito placebo, nos gráficos floresta podemos constatar que todos demonstram que o Placebo é favorável. Desta forma, temos que a toma do UPA apresenta um risco acrescido de desenvolver efeitos adversos, tal como podemos ver pelo valor do risco relativo que é em todos os estudos deste grupo superior a 1.

De um modo geral, neste grupo, o estudo com maior influência é o SELECT-COMPARE, como podemos inferir pela análise da percentagem do “peso” do estudo. E os restantes dois estudos possuem maior incerteza, devido ao seu elevado intervalo de confiança.

A precisão dos estudos neste grupo é bastante elevada.

No que diz respeito à heterogeneidade dos resultados, quanto à ocorrência de efeitos adversos totais, de efeitos adversos graves que levaram à descontinuação do tratamento, de infecção por *Herpes zoster* e de doença hepática, os três estudos (SELECT-NEXT, SELECT-



COMPARE E SELECT-BEYOND) foram bastante coerentes, sendo que a heterogeneidade entre eles pelo teste do  $I^2$  foi de 0%. Nas restantes ocorrências, isto é, de efeitos adversos graves e infecções totais, a heterogeneidade foi de 56% e 37%, respectivamente.

Quanto à significância estatística, em nenhum dos casos se pode inferir que neste grupo, estes estudos possuam significância estatística relevante. Quer isto dizer que, por convenção, existe em todos os estudos ocorrências de efeitos adversos com probabilidade superior a 5% de ocorrerem por mero acaso.

## 2. UPA vs ADA

No que diz respeito a este grupo, em todos os efeitos adversos descritos o RR foi inferior a 1. Ou seja, a população tratada com o Upadacitinib apresenta um risco menor de desenvolver estes efeitos adversos, comparativamente à população tratada com Adalimumab.

Em termos da influência do estudo, na maioria das ocorrências estes possuem pesos semelhantes ( $\approx 50\%$ ). Apenas no caso de efeitos adversos graves que levaram à sua descontinuação, é que a diferença foi mais acentuada, tendo o estudo SELECT-COMPARE, maior influência (com aproximadamente 61%), relativamente ao outro.

Quanto à incerteza, os efeitos adversos totais e infecções totais, o intervalo de confiança é reduzido, logo têm menor incerteza. Já nos restantes efeitos adversos, a taxa de incerteza é maior.

A heterogeneidade neste grupo é bastante elevada, oscilando maioritariamente entre os 70% e os 99%, havendo apenas heterogeneidade 0% na infecção por *Herpes zoster* e de 50% nos efeitos adversos graves que levaram à descontinuação do tratamento.

A significância estatística é elevada, tendo verdadeiramente significado estatístico os casos de efeitos adversos totais, nas infecções totais e na doença hepática. Porém, os restantes têm valores relativamente elevados de significância, exceto nos dados da infecção por *Herpes zoster*.

## 3. UPA vs MTX

Na análise deste grupo, é necessário realçar que apenas temos um estudo. Assim, analisamos apenas o RR de um fármaco em comparação ao outro. Quanto a isto, para os vários parâmetros, o estudo favoreceu o MTX em relação ao UPA, vendo que o RR foi em todos superior a 1. Porém, estes dois fármacos obtiveram risco semelhante no que toca ao desenvolvimento de efeitos adversos no geral e de desenvolvimento de doença hepática. Apenas no que diz respeito ao desenvolvimento de infecções é que o grupo experimental demonstrou maior risco relativo significativo.



## **+.** Conclusão

Tendo em conta os resultados demonstrados nesta monografia, podemos concluir que tal como seria expectável tendo em conta a ação imunossupressora do UPA, os doentes tratados com este fármaco estão mais suscetíveis a desenvolver infeções, comparativamente aos doentes não sujeitos a tratamento com imunossupressores.

No entanto, antes do início de um tratamento independentemente do fármaco e da patologia, terá de ser avaliada a relação benefício/risco, sendo que mesmo com estes problemas de segurança, a terapêutica será sempre preferível para estes doentes. Para reduzir o risco associado à toma tanto do UPA como do MTX e do ADA abordados nesta monografia, todos os doentes devem ser monitorizados com regularidade, de modo a se poder atuar assim que haja necessidade para tal.

No que diz respeito aos resultados obtidos pelo fármaco em estudo, podemos concluir que perante os fármacos apresentados este demonstrou, de um modo geral, um perfil de segurança bastante satisfatório.

Quanto à comparação do UPA com o ADA, tal como supra indicado, este demonstrou um menor risco associado à sua utilização. Sendo, portanto, um resultado promissor que pode impulsionar a introdução do UPA no tratamento atual dos doentes com AR.

Em comparação com o MTX, este demonstrou um perfil de segurança semelhante, sendo que o risco relativo de desenvolvimento de efeitos adversos foi muito idêntico. Porém, no que diz respeito ao desenvolvimento de infeções, o grupo experimental demonstrou maior suscetibilidade de as desenvolver do que os doentes tratados com o MTX. Obtendo, portanto, um maior risco associado para desenvolvimento de infeções.

Por tudo isto, podemos concluir que o fármaco em estudo obteve um perfil de segurança similar aos restantes fármacos analisados, tornando-o, desta forma, uma boa alternativa terapêutica para os doentes diagnosticados com AR, que obtiveram resposta inadequada a um ou mais fármacos.

É importante realçar que, tal como abordado anteriormente, existem algumas limitações referentes a estes estudos. Assim, num panorama prospetivo, seria relevante a realização de mais estudos, nomeadamente os de fase IV, que poderão ser agora realizados, visto já ter ocorrido a introdução do fármaco no mercado.

## , . Referências Bibliográficas

1. United States. AbbVie – **AbbVie Receives European Commission Approval of RINVOQ™ (Upadacitinib) for the Treatment of Adults with Moderate to Severe Active Rheumatoid Arthritis.** *North Chicago: AbbVie, (2019).* [Acedido a 02 de fevereiro 2020]. Disponível em: <https://news.abbvie.com/news/press-releases/abbvie-receives-european-commission-approval-rinvoq-upadacitinib-for-treatment-adults-with-moderate-to-severe-active-rheumatoid-arthritis.htm>
2. KONTZIAS, A. – **Artrite Reumatoide (AR).** *MD, Stony Brook University School of Medicine, (2017).* [Acedido a 02 de fevereiro 2020]. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt-pt/profissional/dist%C3%BArbios-dos-tecidos-conjuntivo-e-musculoesquel%C3%A9tico/doen%C3%A7as-articulares/artrite-reumatoide-ar>
3. PORTUGAL. Associação Nacional de Doentes com Artrite Reumatoide – **Conhecer a Doença – Artrite Reumatoide.** Lisboa: ANDAR. [Acedido a 10 de fevereiro 2020]. Disponível em: <http://andar-reuma.pt/conhecer/>
4. CHEN, L., DENG, H., CUI, H., FANG, J., ZUO, Z., DENG, J., LI, Y., WANG, X., ZHAO, L. – **Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs.** *Oncotarget, Vol. 9, 6 (2018), 7204-7218.*
5. CROIA, C., BURSI, R., SUTERA, D., PETRELLI, F., ALUNNO, A., PUXEDDU, I. – **One year in review 2019: pathogenesis of rheumatoid arthritis.** *Clinical and experimental rheumatology, Vol. 37, 3 (2019) 347-357.*
6. DERKSEN, V., HUIZINGA, T., van der WOUDE, D. – **The role of autoantibodies in the pathophysiology of rheumatoid arthritis.** *Seminars in immunopathology, Vol. 39, 4 (2017) 437-446.*
7. FIRESTEIN, G., MCLNNES, I. – **Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis.** *Immunity, Vol. 46, 2 (2017) 183-196.*
8. PORTUGAL. Sociedade Portuguesa de Reumatologia – **Artrite Reumatoide.** Lisboa: SPR, (2019). [Acedido a 15 de fevereiro 2020]. Disponível em: <https://spreumatologia.pt/artrite-reumatoide/>
9. SMOLEN, J., LANDEWÉ, R., BIJLSMA, J., BURMESTER, G., DOUGADOS, M., KERSCHBAUMER, A., MCINNES, I., SEPRIANO, A., VOLLENHOVEN, R., WIT, M.,

ALETAHA, D., ARINGER, M., ASKLING, J., Balsa, A., BOERS, M., BROEDER, A., BUCH, M., BUTTGEREIT, F., CAPORALI, R., CARDIEL, M., COCK, D., CODREANU, C., CUTOLO, M., EDWARDS, C., EIJK-HUSTINGS, Y., EMERY, P., FINCKH, A., GOSSEC, L., GOTTENBERG, J., HETLAND, M., HUIZINGA, T., KOLOUMAS, M., LI, Z., MARIETTE, X., MÜLLER-LADNER, U., MYSLER, E., SILVA, J., POÓR, G., POPE, J., RUBBERT-ROTH, A., RUYSEN-WITRAND, A., SAAG, K., STRANGFELD, A., TAKEUCHI, T., VOSHAAR, M., WESTHOVENS, R., HEIJDE, D. – **EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update.** *Annals of the Rheumatic Diseases*, Vol. 79, 6 (2020) 685-699.

10. Nordic Group B.V – **Resumo das Características do Medicamento.** *Países Baixos: Nordic Group B.V.*, (2016). [Acedido a 5 de março 2020]. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nordimet-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nordimet-epar-product-information_pt.pdf)
11. LiverTox: *Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury.* National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, (2012).
12. RUBY, J., BLUETHMANN, H., PESCHON, J. – **Antiviral Activity of Tumor Necrosis Factor (TNF) Is Mediated via p55 and p75 TNF Receptors.** *The Journal of experimental medicine*. Vol. 186, 9 (1997) 1591-1596.
13. Amgen Europe B.V. – **Resumo das Características do Medicamento.** *Países Baixos: Amgen Europe B.V.*, (2017). [Acedido a 5 de março 2020]. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/amgevita-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/amgevita-epar-product-information_pt.pdf)
14. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG – **Resumo das Características do Medicamento.** *Países Baixos: AbbVie Logistics B.V.*, (2019). [Acedido a 5 de março 2020]. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_pt.pdf)
15. Drugs.com – **Rinvoq approval History.** [Acedido a 22 de março 2020]. Disponível em: <https://www.drugs.com/history/rinvoq.html>
16. MOHAMED, M., KLÜNDER, B., OTHMAN, A. – **Clinical Pharmacokinetics of Upadacitinib: Review of Data Relevant of the Rheumatoid Arthritis Indication.** *Clinical Pharmacokinetics*. Vol. 59, 5 (2020) 531-544.

17. Drugbank – **Upadacitinib**, (2019) [Acedido a 6 de abril 2020]. Disponível em: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB15091>
18. Medscape – **Upadacitinib (Rx)**. [Acedido a 6 de abril 2020]. Disponível em: <https://reference.medscape.com/drug/rinvoq-upadacitinib-1000338#4>
19. RABAIIS, S. – **Meta-análise: uma aplicação ao estudo do tratamento da doença pulmonar obstrutiva crónica**. Lisboa: Faculdade de Ciências, Departamento de estatística e investigação operacional, Universidade de Lisboa, (2011). [Acedido a 18 de junho 2020]. Disponível em: [https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/9205/1/ulfc104485\\_tm\\_Sara\\_Rabiais.pdf](https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/9205/1/ulfc104485_tm_Sara_Rabiais.pdf)
20. KREMER, J., EMERY, P., CAMP, H., FRIEDMAN, A., WANG, L., OTHMAN, A., KHAN, N., PANGAN, A., JUNGERWIRTH, S., KEYSTONE, E. – **A Phase IIb Study of ABT-494, a Selective JAK-I Inhibitor, in Patients With Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy**. *Arthritis & Rheumatology*. Vol. 68, 12 (2016) 2867-2877.
21. GENOVESE, M., SMOLEN, J., WEINBLATT, M., BURMESTER, G., MEERWEIN, S., CAMP, H., WANG, L., OTHMAN, A., KHAN, N., PANGAN, A., JUNGERWIRTH, S. – **Efficacy and Safety of ABT-494, a Selective JAK-I Inhibitor, in Phase IIb Study in Patients With Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate**. *Arthritis & Rheumatology*. Vol. 68, 12 (2016) 2857-2866.
22. BURMESTER, G., KREMER, J., BOSCH, F., KIVITZ, A., BESSETTE, L., LI, Y., ZHOU, Y., OTHMAN, A., PANGAN, A., CAMP, H. – **Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial**. *Lancet (London, England)*. Vol. 391, 10139 (2018) 2503-2512.
23. GENOVESE, M., FLEISCHMANN, R., COMBE, B., HALL, S., RUBBERT-ROTH, A., ZHANG, Y., ZHOU, Y., MOHAMED, M., MEERWEIN, S., PANGAN, A. – **Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-BEYOND): a double-blind, randomised controlled phase 3 trial**. *Lancet (London, England)*. Vol. 391, 10139 (2018) 2513-2524.

24. FLEISCHMANN, R., PANGAN, A., SONG, I., MYSLER, E., BESSETTE, L., PETERFY, C., DUREZ, P., OSTOR, A., LI, Y., ZHOU, Y., OTHMAN, A., GENOVESE, M. – **Upadacitinib Versus Placebo or Adalimumab in Patients With Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III, Double-Blind, Randomized Controlled Trial.** *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)*. Vol. 71, 11 (2019) 1788-1800.
25. FLEISCHMANN, R., GENOVESE, M., ENEJOSA, J., MYSLER, E., BESSETTE, L., PETERFY, C., DUREZ, P., OSTOR, A., LI, Y., SONG, I. – **Safety and effectiveness of upadacitinib or adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis over 48 weeks with switch to alternate therapy in patients with insufficient response.** *Annals of the rheumatic diseases*. Vol. 78, 11 (2019) 1454-1462.
26. SMOLEN, J., PANGAN, A., EMERY, P., RIGBY, W., TANAKA, Y., VARGAS, J., ZHANG, Y., DAMJANOV, N., FRIEDMAN, A., OTHMAN, A., CAMP, H., COHEN, S. – **Upadacitinib as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (SELECT-MONOTHERAPY): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 study.** *Lancet (London, England)*. Vol. 393, 10188 (2019) 2303-2311.
27. SANTOS, E., CUNHA, M. – **Interpretação Crítica dos Resultados Estatísticos de uma Meta-Análise: Estratégias Metodológicas.** *Millenium*. Vol. 44 (2013) 85-98.
28. MOHER, D., LIBERATI, A., TETZLAFF, J., ALTMAN, DG., PRISMA Group – **Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement.** *PLoS medicine*. Vol. 6, 7 (2009) e1000097.
29. BOTELHO, F., SILVA, C., CRUZ, F. – **Epidemiologia explicada- Viéses.** *Acta Urologica*. Vol.3 (2010) 47-52.

## Anexo

### Anexo I – Teste do $I^2$ .<sup>27</sup>

$$I^2 = \begin{cases} Q - (k - 1) \times 100\%, & Q > (k - 1) \\ 0, & Q \leq (k - 1) \end{cases}$$

$I^2 < 25\% \rightarrow$  Heterogeneidade ligeira

$25\% < I^2 < 50\% \rightarrow$  Heterogeneidade moderada

$I^2 > 50\% \rightarrow$  Heterogeneidade elevada

### Teste Q – teste utilizado para o cálculo do teste do $I^2$ .<sup>27</sup>

$$\text{Teste } Q = \sum w_i(y_i - y_w)^2$$

$y_i$  – resultado do estudo  $i$ ;

$y_w$  – média dos resultados;

$w_i$  – inverso da variância do estudo  $i$ .

Segue a distribuição de  $\chi^2$ , com  $k-1$  graus de liberdade, sendo  $k$  o nº de estudos utilizados para a realização da meta-análise.

Hipótese nula ( $H_0$ ), reflete a existência de homogeneidade entre os resultados dos estudos.

Se  $Q > k-1$ , rejeita-se  $H_0$ , logo rejeita-se a existência de homogeneidade.