

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

GLÁUCIA SANTIN

ANÁLISE DA VARIAÇÃO DE TEMPERATURA DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS  
ARMAZENADOS EM DOMICÍLIO DE PACIENTES PORTADORES DE ARTRITE  
REUMATÓIDE, ESPONDILITE ANQUILOSANTE E ARTRITE PSORIÁSICA  
DISPENSADOS PELO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE (SUS)

CURITIBA

2020

GLÁUCIA SANTIN

ANÁLISE DA VARIAÇÃO DE TEMPERATURA DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS  
ARMAZENADOS EM DOMICÍLIO DE PACIENTES PORTADORES DE ARTRITE  
REUMATÓIDE, ESPONDILITE ANQUILOSANTE E ARTRITE PSORIÁSICA  
DISPENSADOS PELO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE (SUS)

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do grau de mestre em Medicina Interna.

Orientador: Prof. Dr. Valderilio Feijó Azevedo

CURITIBA

2020

S235 Santin, Gláucia

Análise da variação de temperatura de medicamentos biológicos armazenados em domicílio de pacientes portadores de artrite reumatóide, espondilite anquilosante e artrite psoriásica dispensados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) [recurso eletrônico] / Gláucia Santin. – Curitiba, 2020.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Valderilio Feijó Azevedo

1. Produtos biológicos. 2. Armazenamento de medicamentos. 3. Artrite reumatóide. 4. Espondilite Anquilosante. 5. Artrite psoriásica. I. Azevedo, Valderilio Feijó. II. Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. III. Título.

NLM: WA 730

## TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **GLAUCIA SANTIN** intitulada: **ANÁLISE DA VARIAÇÃO DE TEMPERATURA DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS ARMAZENADOS EM DOMICÍLIO DE PACIENTES PORTADORES DE ARTRITE REUMATÓIDE, ESPONDILITE ANQUILOSANTE E ARTRITE PSORIÁSICA DISPENSADOS PELO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE (SUS)**, que após terem inquirido a autora e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 09 de Março de 2020.



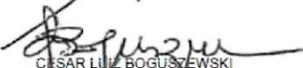
VALDERI LEMEIO AZEVEDO

Presidente da Banca Examinadora (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)



FARIO VIEIRA TEIXEIRA

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE ESTADUALISTA JÚLIO DE MESQUITA FILHO/MARILIA)



CÉSAR LUIZ BOGUSZEWSKI

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus e à Nossa Senhora, pela saúde e disposição que me permitiu a realização deste trabalho.

Aos meus pais, Lírio e Goreti, pelo esforço em tentar me dar uma boa educação na medida do possível dentre todas as dificuldades e por serem meus alicerces para minha formação moral, que são a base para minha vida. Por estarem sempre comigo, sendo pacientes e me proporcionando a oportunidade de finalizar este trabalho.

A minha irmã, Flávia, que me apoiou e, dentre os momentos em que pensei em desistir e nos breves desabafos, sempre me deu exemplos positivos para que eu finalizasse e concluísse esta realização pessoal e profissional.

Ao meu namorado, Eduardo, por ser sempre meu companheiro e me dar apoio e suporte em todas as situações, sendo paciente e sincero, quando precisou e que me impulsionou nos momentos em que pensei em descontinuar.

Ao meu mestre, Prof. Dr. Valderilio Feijó Azevedo, agradeço primeiramente por ter aceitado o desafio de ser meu mentor nesta jornada. Pela sua paciência e por toda sua preciosa orientação.

Aos queridos acadêmicos de medicina, futuros médicos, que foram meu braço direito neste projeto, Mariana e Vinicius, meu mais singelo agradecimento. Sem eles, seria improvável o término do projeto dentro do cronograma proposto.

Aos demais acadêmicos de medicina envolvidos neste trabalho, que auxiliaram na captação de pacientes e coleta de dados, Leane, Eduardo e Luis.

Aos nossos pacientes, que gentilmente concordaram em participar deste estudo.

A todos os colegas que, de alguma forma, contribuíram positivamente para a realização desse trabalho.

Agradeço ao governo brasileiro e à Edumed, pelo apoio financeiro, e a Universidade Federal do Paraná, por ter me proporcionado essa oportunidade de educação.

## RESUMO

**Introdução:** O armazenamento inadequado de produtos biofarmacêuticos pode resultar em uma resposta terapêutica ineficaz, uma vez que a má conservação pode levar ao surgimento de agregados protéicos e causar imunogenicidade em pacientes, o que pode aumentar o risco de eventos adversos ao induzir a produção de anticorpos antidrogas. Isso também pode levar a perdas econômicas significativas para a saúde pública, dado o elevado custo destes medicamentos. O objetivo deste estudo foi verificar se o armazenamento doméstico de biofarmacêuticos dispensados pelo sistema público de saúde estava de acordo com os padrões especificados pelos fabricantes e se variáveis externas interferiram no correto armazenamento domiciliar.

**Métodos:** Este foi um estudo observacional prospectivo. Foram incluídos pacientes com diagnóstico confirmado de artrite reumatóide, espondilite anquilosante ou artrite psoriática que usavam um produto biológico dispensado exclusivamente pelo sistema público de saúde. A temperatura de armazenamento foi medida por um termômetro digital inserido no refrigerador no domicílio do participante. O teste exato de Fisher foi realizado para cruzar os dados de temperatura e as variáveis qualitativas obtidas por meio de questionário epidemiológico. Valores médios, mínimos, máximos e desvio padrão foram descritos nos dados quantitativos. O teste não paramétrico de Mann-Whitney foi realizado para a associação entre a excursão de temperatura e o número de pessoas na casa.

**Resultados:** Foram incluídos 81 participantes e 67 (82,71%) não mantiveram o armazenamento doméstico corretamente. A temperatura máxima observada entre todos os pacientes foi de 15,5°C, a mínima foi de -4,4°C e a média foi de 5,6°C (desvio padrão 2,8); 10 (12,3%) tiveram pelo menos uma temperatura negativa medida. O tempo médio para os participantes que tiveram um registro inadequado de temperatura foi de 8 horas e 31 minutos. Nove participantes (90%) que armazenaram o medicamento na prateleira/gaveta abaixo do freezer tiveram uma excursão de temperatura ( $p=0,011$ ). A maioria dos participantes (88,5%) que armazenou seu biofarmacêutico nas laterais, próximo à parede da geladeira, teve um registro negativo de temperatura ( $p < 0,001$ ).

**Conclusão:** A maioria dos participantes incluídos neste estudo (82,71%) não manteve condições adequadas de armazenamento doméstico para o biofarmacêutico. Fatores intrínsecos aos refrigeradores domésticos podem estar envolvidos em desvios de temperatura.

**Palavras-chave:** Medicamentos biológicos. Armazenamento domiciliar. Artrite Reumatóide. Espondilite Anquilosante. Artrite Psoriática.

## ABSTRACT

**Background:** The inadequate storage of biopharmaceuticals may result in an ineffective therapeutic response since poor conservation can lead to the emergence of protein aggregates and cause immunogenicity in patients, which can increase the risk of adverse events by inducing the production of anti-drug antibodies. This can also lead to significant economic losses for public health, given the high cost of these medicines. The aim of this study was to verify whether the home storage of biopharmaceuticals dispensed by the Unified Public System was in accordance with the manufacturers' specified standards and whether external variables interfered with the correct home storage.

**Methods:** This was a prospective observational study. Patients with a confirmed diagnosis of rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis who were using a biologic exclusively dispensed by Unified Public System were included. Storage temperature was measured by digital thermometer inserted into the refrigerator of the participant's home. Fisher's exact test was performed to cross-reference the temperature data and the qualitative variables obtained using an epidemiologic questionnaire. Mean, minimum, maximum values and standard deviation were described in the quantitative data. Mann-Whitney non-parametric test was performed to the association between temperature excursion and the number of people in the house.

**Results:** A total of 81 participants were included and 67 (82.71%) did not maintain home storage correctly. The maximum temperature observed among all patients was 15.5 °C, the minimum was -4.4 °C and the average was 5.6 °C (standard deviation 2.8); 10 (12.3%) had at least one negative temperature measured. The average time for participants who had an inadequate temperature record was 8 hours and 31 minutes. Nine participants (90%) who stored the medication into the shelf/drawer below the freezer had a temperature excursion ( $p=0.011$ ). Most of the participants (88.5%) who stored their biopharmaceutical near the back side, close to the wall of the refrigerator had a negative temperature record ( $p<0.001$ ).

**Conclusion:** Most of the study participants (82.71%) did not maintain adequate home storage conditions for their biopharmaceutical. Intrinsic factors of household refrigerators may be involved in temperature deviations.

**Keywords:** Biological drugs. Home storage. Rheumatoid arthritis. Ankylosing spondylitis. Psoriatic arthritis.

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1: DADOS TÉCNICOS E DE ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS TERMOLÁBEIS SEGUNDO OS FABRICANTES (continua) .....	44
TABELA 2: ANVISA RDC 55/210 - REQUERIMENTOS REGULATÓRIOS PARA PRODUTOS BIOLÓGICOS NOVOS E PRODUTOS BIOLÓGICOS.....	48
TABELA 3: PERFIL DOS PARTICIPANTES DA AMOSTRA .....	67
TABELA 4: RELAÇÃO DE MEDICAMENTO USADO .....	68
TABELA 5: DADOS DE PROPORÇÃO DE PACIENTES E AS MEDIDAS DAS TEMPERATURAS.....	69
TABELA 6: TEMPERATURA MÉDIA DE ACORDO COM SUBGRUPOS POR LOCAL DE ARMAZENAMENTO DENTRO DO REFRIGERADOR .....	69
TABELA 7: RELAÇÃO DO NÚMERO DE MORADORES COM A CONDIÇÃO DE EXCURSÃO DA TEMPERATURA .....	70
TABELA 8: RELAÇÃO DE IDADE DO PARTICIPANTE COM A CONDIÇÃO DE EXCURSÃO DE TEMPERATURA .....	71
TABELA 9: ASSOCIAÇÃO ENTRE A IDADE E SEXO DOS MORADORES COM A CONDIÇÃO DE EXCURSÃO DE TEMPERATURA .....	71
TABELA 10: ASSOCIAÇÃO ENTRE O MODELO DO REFRIGERADOR E A CONDIÇÃO DE EXCURSÃO DE TEMPERATURA .....	72
TABELA 11: ASSOCIAÇÃO ENTRE O HORÁRIO DE USO DO REFRIGERADOR COM A CONDIÇÃO DE EXCURSÃO DE TEMPERATURA .....	73
TABELA 12: ASSOCIAÇÃO DO ARMAZENAMENTO DE ALIMENTOS NO MESMO REFRIGERADOR COM A CONDIÇÃO DE EXCURSÃO DE TEMPERATURA .....	73
TABELA 13: ASSOCIAÇÃO DA FALTA DE LUZ COM A CONDIÇÃO DE EXCURSÃO DA TEMPERATURA .....	74
TABELA 14: ASSOCIAÇÃO DA RENDA FAMILIAR MENSAL COM A CONDIÇÃO DE EXCURSÃO DA TEMPERATURA .....	74
TABELA 15: ASSOCIAÇÃO DA RENDA FAMILIAR MENSAL COM A CONDIÇÃO DE EXCURSÃO DA TEMPERATURA VERSUS DEPENDÊNCIA.....	75
TABELA 16: ASSOCIAÇÃO DO TIPO DE MEDICAMENTO USADO COM A CONDIÇÃO DE EXCURSÃO DE TEMPERATURA .....	75
TABELA 17: AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO DO GRAU DE ESCOLARIDADE COM A CONDIÇÃO DE EXCURSÃO DE TEMPERATURA.....	76

TABELA 18: ASSOCIAÇÃO DA ORIENTAÇÃO AO PACIENTE COM A CONDIÇÃO DE EXCURSÃO DE TEMPERATURA .....	76
TABELA 19: ASSOCIAÇÃO DO LOCAL DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO BIOLÓGICO NA GELADEIRA COM A CONDIÇÃO DE EXCURSÃO DE TEMPERATURA .....	77
TABELA 20: ASSOCIAÇÃO DO LOCAL DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO BIOLÓGICO NA GELADEIRA COM A CONDIÇÃO DE TEMPERATURA NEGATIVA .....	78
TABELA 21: COMPARAÇÃO DE ESTUDOS PRÉVIOS SEMELHANTES (Continua) .....	81
TABELA 21: COMPARAÇÃO DE ESTUDOS PRÉVIOS SEMELHANTES (conclusão) .....	82

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: TAMANHO E COMPLEXIDADE DOS ANTICORPOS MONOCLONAIS .	19
FIGURA 2: TIPOS DE ANTICORPOS MONOCLONAIS.....	21
FIGURA 5: ANVISA RDC 55/2010 – VIAS PARA REGISTRO DE PRODUTOS BIOLÓGICOS NO BRASIL.....	48
FIGURA 6: FATURAMENTO ANUAL DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA .....	51
FIGURA 7: MAPA DE DISTRIBUIÇÃO DAS RESIDÊNCIAS DOS PARTICIPANTES .....	65

## LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1: DESPESAS COM MEDICAMENTOS IMUNOBIOLÓGICOS, DE 2008 A 2015 .....	50
GRÁFICO 2: PERCENTUAL DO FATURAMENTO E QUANTIDADE DE APRESENTAÇÕES COMERCIALIZADAS EM 2015, POR TIPO DE PRODUTO .....	51

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAD	- Anticorpo anti-droga
AINEs	- Anti-inflamatórios não esteróides
ANCA	- Anticorpo anti-citoplasma de neutrófilos
ANVISA	- Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APS	- Artrite Psoriática
AR	- Artrite Reumatóide
CAAE	- Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CAPES	- Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CEDMAC	- Centro de Dispensação de Medicação de Alto Custo do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas
CEP	- Comitê de Ética em Pesquisa
CHC	- Complexo do Hospital de Clínicas
CHO	- <i>Chinese Hamster Ovary</i> (Ovário de Hamster Chinês)
CONITEC	- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
DMARDS	- Drogas Modificadoras de Atividade da Doença
DNA	- Ácido Desoxirribonucleico
EA	- Espondilite Anquilosante
IL	- Interleucina
INCQS	- Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde
IV	- Intravenoso
KDa	- Kilodalton
mAbs	- Anticorpos monoclonais terapêuticos
MTX	- Metotrexato
OMS	- Organização Mundial da Saúde
PCDT	- Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
RDC	- Resolução da Diretoria Colegiada
SAC	- Serviço de Atendimento ao Consumidor
SBR	- Sociedade Brasileira de Reumatologia
SC	- Subcutâneo
SUS	- Sistema Único de Saúde

SVS/MS - Secretaria de Vigilância Sanitária  
TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido  
TNF- $\alpha$  - Fator de necrose tumoral  
UFPR - Universidade Federal do Paraná

## LISTA DE SÍMBOLOS

et al. - Citações bibliográficas quando a obra possui muitos autores.

® - Marca registrada

™ - Marca registrada, sigla em inglês (*Trade Mark*)

## SUMÁRIO

<b>1.</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>18</b>
1.1.	MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS.....	18
1.1.1.	A PRODUÇÃO DE UM MEDICAMENTO BIOLÓGICO.....	19
1.1.2.	FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS .....	22
1.2.	MEDICAMENTOS BISSIMILARES .....	24
1.3.	IMUNOGENICIDADE .....	26
1.4.	ESTABILIDADE.....	34
1.5.	TIPOS DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS USADOS NA REUMATOLOGIA	36
1.5.1.	ANTICORPOS MONOCLONAIS.....	36
1.5.2.	ANTI-TNF $\alpha$ .....	38
1.5.3.	PROTEÍNAS DE FUSÃO .....	39
1.6.	TERAPÊUTICA.....	40
1.7.	ARMAZENAMENTO DE MEDICAMENTOS TERMOLÁBEIS.....	41
1.8.	DISPOSITIVOS PARA APLICAÇÃO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS	45
1.9.	REGULAMENTAÇÃO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS NO BRASIL....	46
1.10.	CUSTO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS NO SUS – ATUAL CENÁRIO BRASILEIRO .....	49
1.11.	EDUCAÇÃO DO PACIENTE PARA O USO E O ARMAZENAMENTO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS .....	52
1.12.	ARTRITE REUMATÓIDE .....	54
1.13.	ARTRITE PSORIÁSICA .....	55
1.14.	ESPONDILITE ANQUILOSANTE.....	56
<b>2</b>	<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>58</b>
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>59</b>
3.1.	OBJETIVO GERAL .....	59

3.2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	59
<b>4</b>	<b>METODOLOGIA .....</b>	<b>60</b>
4.1.	TIPO DE PESQUISA.....	60
4.2.	POPULAÇÃO DE REFERÊNCIA.....	60
4.3.	RECRUTAMENTO DOS PARTICIPANTES .....	60
4.4.	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE .....	61
4.4.1.	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	61
4.4.2.	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO .....	61
4.5.	INSTRUMENTOS DA COLETA DE DADOS.....	61
4.6.	CARACTERIZAÇÃO DA ORGANIZAÇÃO .....	62
4.7.	ANÁLISES ESTATÍSTICAS .....	63
4.8.	PROCEDIMENTO DA COLETA DE DADOS .....	63
4.9.	ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS .....	65
4.10.	FONTES DE FINANCIAMENTO .....	66
<b>5</b>	<b>RESULTADOS / ANÁLISE DOS DADOS .....</b>	<b>67</b>
5.1.	PERFIL DOS ENTREVISTADOS.....	67
5.2.	AVALIAÇÃO DAS COMPETÊNCIAS DO OBJETIVO GERAL.....	68
5.3.	AVALIAÇÃO DAS COMPETÊNCIAS DOS OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	69
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>79</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>90</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>91</b>
	<b>APÊNDICE 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO .....</b>	<b>103</b>
	<b>APÊNDICE 2 – FICHA CADASTRAL.....</b>	<b>110</b>
	<b>APÊNDICE 3 – QUESTIONÁRIO SÓCIOECONÔMICO.....</b>	<b>112</b>
	<b>APÊNDICE 4 – QUESTIONÁRIO REFERENTE AO ARMAZENAMENTO DOMICILIAR DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS UTILIZADOS EM DOENÇAS REUMÁTICAS EM PACIENTES DO SUS.....</b>	<b>114</b>

<b>ANEXO 1 – TAGTEMP STICK – DATA LOGGER PORTÁTIL DE TEMPERATURA USB .....</b>	<b>117</b>
<b>ANEXO 2 - PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EMPESQUISA EM SERES HUMANOS DO CHC/UFPR.....</b>	<b>120</b>

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

À medida que o entendimento das doenças autoimunes e a contribuição de diferentes caminhos de ativação inflamatória e danos aos tecidos foi ficando mais claro, foi possível identificar novos alvos para a terapia. Isto levou ao desenvolvimento de novas drogas, cujas moléculas alvos são bem definidas através do processo inflamatório. Essas drogas são classificadas como **biológicos**, nome dado devido a sua origem biológica e não química. É importante destacar que o reconhecimento de citocinas pró-inflamatórias mais expressas como o fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e interleucina (IL) 1 e IL6 possibilitou o surgimento de novas terapias dirigidas contra essas citocinas alvos. (MÓCSAI; KOVÁCS; GERGELY, 2014).

Os medicamentos biológicos são moléculas complexas de alto peso molecular obtidas a partir de fluidos biológicos, tecidos de origem animal ou procedimentos biotecnológicos por meio de manipulação ou inserção de outro material genético (tecnologia do ácido desoxirribonucleico (DNA) recombinante) ou alteração dos genes que ocorre devido à irradiação, produtos químicos ou seleção forçada.

Devido ao fato de que muitos produtos podem ser classificados como biológicos, tornou-se essencial estabelecer os limites de abrangência da norma que regulamenta o registro desses medicamentos a fim de que as particularidades de cada categoria pudessem ser melhor avaliadas e especificadas na legislação. Atualmente, a legislação Brasileira de registro de medicamentos biológicos abrange sete categorias de produtos: alérgenos, anticorpos monoclonais, biomedicamentos, hemoderivados, probióticos e vacinas (BRASIL, 2017).

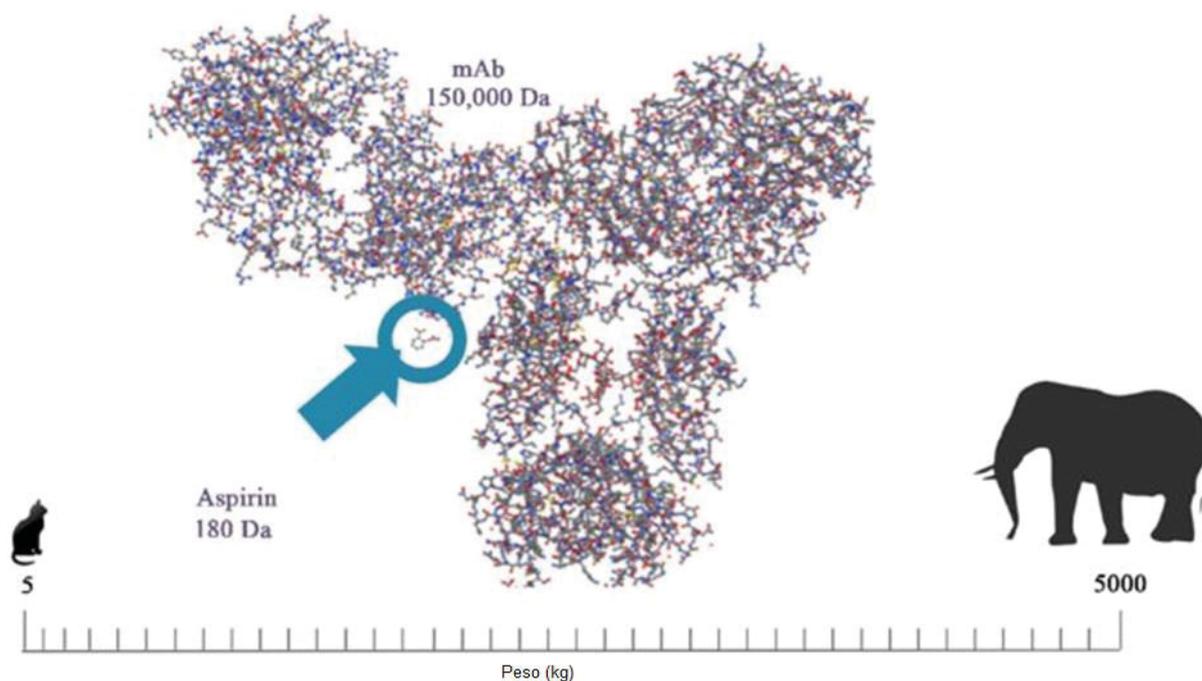
Os anticorpos monoclonais e as proteínas de fusão são reconhecidos como biológicos de terceira geração; a primeira geração é representada pelos biológicos que eram cópias idênticas das proteínas produzidas pelo organismo humano, ou seja, proteínas de reposição (por exemplo, insulina recombinante e fatores sanguíneos), e a segunda, por biológicos desenvolvidos como proteínas modificadas

ou análogos (por exemplo, zeta e alfa eritropoetinas) (AZEVEDO; MACHADO, 2011).

### 1.1.1. A PRODUÇÃO DE UM MEDICAMENTO BIOLÓGICO

Os medicamentos sintéticos tradicionais são moléculas pequenas, bem conhecidas, sintetizadas a partir de precursores bem definidos e, por isso, facilmente reproduzíveis. Os biológicos, ao contrário, são moléculas grandes, com milhares de átomos, em alguns casos com estrutura apenas parcialmente conhecida e, por consequência, são dificilmente reproduzíveis. São proteínas recombinantes, criadas por engenharia genética, que podem ser anticorpos monoclonais, proteínas de fusão ou citocinas humanas recombinantes (FIGURA 1).

FIGURA 1: TAMANHO E COMPLEXIDADE DOS ANTICORPOS MONOCLONAIS



FONTE: DEBIASI, M. et al., 2017.

Os medicamentos sintéticos podem ser produzidos com um grau de pureza quase absoluto, enquanto os biológicos, sendo produzidos por sistema vivos, a partir de insumos variáveis, estão sujeitos ao que se chama de micro-heterogeneidade – ou seja, pequenas variações entre as moléculas da substância

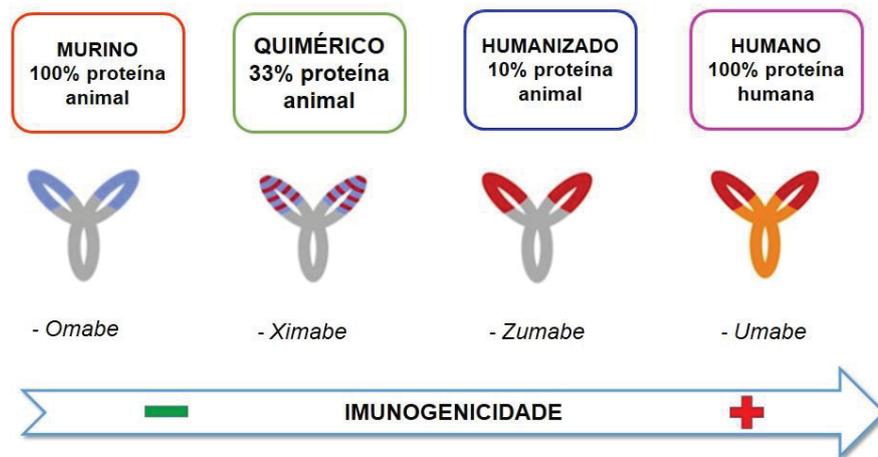
ativa, inevitáveis em razão da origem biológica e da multiplicidade dos insumos. Esta variabilidade implícita é muito dependente do processo produtivo e pequenas modificações destes processos podem produzir alterações no produto, muitas vezes com implicações clínicas relevantes. Por esta razão, os medicamentos biológicos são frequentemente referidos pelo paradigma “o processo é o produto” para indicar a importância da manufatura na definição da identidade do produto final. A via oral, administração preferencial dos medicamentos sintéticos tradicionais, não é uma alternativa para os produtos biológicos, pois como macromoléculas, ou não são absorvidas ou são instáveis e degradadas no trato gastrointestinal. Assim, os biológicos necessitam ser administrados por via parenteral (subcutânea, intramuscular, endovenosa ou, em alguns casos raros, por inalação) (PINTO, 2014).

A tecnologia que permite cortar genes, recombinar pedaços de diferentes fontes e transferir o novo gene a uma célula hospedeira é chamada de tecnologia do DNA recombinante. As células usadas como hospedeiras e responsáveis pela produção da proteína recombinante devem ser cultivadas em meios adequados e reunir características de fácil crescimento, alto rendimento e equipamento metabólico adequado. Os sistemas baseados em células bacterianas, como a *E. coli*, são muito utilizados na produção de proteínas mais simples, como é o caso da insulina. Proteínas complexas que requerem processamento adicional (glicosilação), como no caso dos anticorpos monoclonais, necessitam ser produzidas em culturas de células de mamíferos, mais dispendiosas e de menor rendimento. Deve-se, no entanto, ressaltar que há um aspecto negativo da glicosilação: o de constituir-se em mais uma fonte de heterogeneidade natural dos medicamentos biológicos, por causa das variações de localização e composição destes carboidratos anexados à proteína. Assim, as proteínas glicosiladas são ainda mais dependentes da consistência dos processos de produção. O sistema de células de mamífero mais utilizado na produção de proteínas terapêuticas é uma linhagem de células de ovário de hamster chinês, conhecido como células CHO (de *chinese hamster ovary*). O domínio da técnica do cultivo de células foi também fundamental para a produção dos medicamentos biológicos em escala industrial (PINTO, 2014).

Os anticorpos monoclonais são divididos de acordo com a origem dos componentes da molécula. Se forem totalmente murinos (derivado de ratos) quiméricos (com a porção Fc humana e Fab murina), humanizados (com uma

porção Fab mista) e humanos (completamente humana), recebem o sufixo omabe, ximabe, zumabe e umabe, respectivamente (FIGURA 2). Em geral, quanto mais distante do modelo murino, menos imunogênico é o anticorpo (CLÍNICAS; UNICAMP, 2012).

FIGURA 2: TIPOS DE ANTICORPOS MONOCLONAIS



FONTE: Adaptado de PCSK9, 2018.

Ao contrário de drogas químicas sintéticas, produtos biológicos requerem o uso de células hospedeiras biológicas vivas para a sua produção. Isso inclui o uso de técnicas de engenharia genética recombinantes para a clonagem de uma sequência genética apropriada em um vetor de expressão, seguido pela geração de um sistema de expressão em célula hospedeira e então dimensionar para uma grande escala de produção de proteínas. A proteína desejada deve, em seguida, ser isolada e purificada a partir de meio de cultura celular, utilizando técnicas de purificação que mantêm a integridade estrutural e funcional da proteína. O produto purificado deve ser corretamente formulado, para assegurar que ele retenha sua atividade biológica até a administração no paciente. A expressão da mesma construção genética em diferentes sistemas de expressão em células hospedeiras tem um grande impacto na estrutura final da proteína (COVIC; KUHLMANN, 2007).

As células master, depois de geneticamente modificadas, são armazenadas em baixas temperaturas e constituem um banco celular que deve ser imortalizado.

Estas células geneticamente modificadas são geralmente patenteadas. Alíquotas deste banco de células são retiradas para cultivo em reatores industriais de 50 mil ou 100 mil litros, que devem conter todos os nutrientes para o crescimento celular. As condições de temperatura, pressão e outras variáveis como viscosidade e agitação devem ser rigidamente controladas durante todo o processo. Finalmente, a substância ativa é formulada para a apresentação final do produto e é acondicionada de modo a garantir a esterilidade e estabilidade necessárias (INTERFARMA, 2012).

O fato de que todos os agentes biológicos são de natureza protéica determina várias características importantes, como a via de administração, meia-vida da droga, localização do alvo, padrões de fabricação e assim por diante. Assim sendo, apesar de seus alvos terapêuticos diferentes, esses agentes são considerados um grupo único de terapêutica em doenças auto-imunes (MÓCSAI; KOVÁCS; GERGELY, 2014).

### 1.1.2. FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

A farmacologia de anticorpos monoclonais terapêuticos (mAbs) é complexa e dependente tanto da estrutura do anticorpo e do sistema fisiológico que ele atinge. A exposição do paciente e as respostas aos mAbs também estão relacionadas à estrutura e atividade dos mAbs. Além disso, a farmacocinética e farmacodinâmica dos mAbs são frequentemente inter-relacionados. Contudo, existem inúmeras influências que precisam ser consideradas, incluindo-se a rejeição do receptor, o estágio da doença do paciente e a fisiologia do sistema alvo (MOULD; SWEENEY, 2007).

O desenvolvimento de anticorpos contra o medicamento pode provocar alterações na **farmacocinética** (distribuição e transformação do medicamento no organismo, ou seja, é o estudo do tempo de absorção, distribuição, metabolismo e excreção das drogas) e **farmacodinâmica** (efeito produzido pelo medicamento, ou seja, refere-se à relação entre concentração de droga no local de ação e seus efeitos, incluindo o curso do tempo e intensidade do tratamento e efeitos adversos) (WILLIAM, et al., 2014), levando geralmente à perda de eficácia. Mas, em alguns

casos, pode ocorrer aumento de eficácia e/ou eventos adversos por causa da diminuição da depuração e eliminação do medicamento. Outros casos incluem alergias e reações de hipersensibilidade. As manifestações mais graves são aquelas relacionadas à quebra de tolerância, situação em que o sistema imune se confunde e passa a não tolerar proteínas próprias – os anticorpos desenvolvidos contra o medicamento passam também a atacar proteínas endógenas semelhantes. Alguns destes casos estão associados à ocorrência de impurezas remanescentes do processo de fabricação ou geradas no acondicionamento do produto. Estes contaminantes, ainda que em concentrações muito pequenas, podem provocar a formação de agregados protéicos com a exposição de múltiplos epítomos (PINTO, 2014).

O termo **biodisponibilidade** é, na verdade, uma contração de disponibilidade biológica. Considera-se biodisponibilidade como sendo a taxa e a extensão na qual uma molécula ativa é absorvida e torna-se disponível no sítio de ação da droga. Considerando-se que a quantidade do fármaco contida no fluido biológico está em equilíbrio com o sítio de ação, a biodisponibilidade é determinada através da medida da concentração do princípio ativo da droga em sangue total, soro ou outro fluido biológico apropriado, em função do tempo. A **bioequivalência** entre medicamentos administrados pela mesma via extravascular pode ser avaliada pela comparação de parâmetros farmacocinéticos relacionados à biodisponibilidade, ou seja, à quantidade absorvida e à velocidade do processo de absorção. Compara-se dois produtos, administrados por via extravascular, tendo um deles como referência. Medicamentos bioequivalentes são equivalentes farmacêuticos (mesma forma farmacêutica e quantidade do mesmo princípio ativo) que, ao serem administrados na mesma dose molar, nas mesmas condições experimentais, não apresentam diferenças estatisticamente significativas em relação à biodisponibilidade (BRASIL, 2002).

A farmacocinética dos mAbs é complexa e difere da dos outros tipos de fármacos. Estes tipos de anticorpos são geralmente administrados por via parenteral, mais comumente a via endovenosa. A via subcutânea ou intramuscular também é possível após ter a absorção facilitada pelo sistema linfático. No entanto, a biodisponibilidade após administração subcutânea e intramuscular é muitas vezes baixa a intermediária, em comparação a fármacos de moléculas pequenas, o que

pode ser explicado pela degradação proteolítica do mAb no líquido intersticial ou no sistema linfático (BAUMANN, 2006).

A via de administração oral não é indicada devido ao tamanho da molécula, polaridade, permeabilidade de membrana limitada e degradação gastrintestinal, o que impede a biodisponibilidade adequada. A administração oral de mAbs é excluída principalmente por causa da instabilidade no trato gastrointestinal (desnaturação ácida, pH ou degradação proteolítica), assim como sua permeabilidade intestinal, devido à sua fraca lipofilicidade e tamanho molecular (KAMATH, 2016).

Para mAbs que são administrados via subcutânea ou intramuscular, geralmente alguns dias são necessários para atingir o pico de concentração plasmática após uma dose única, devido à lenta absorção na circulação sistêmica (DIRKS; MEIBOHM, 2010).

Outros fatores que podem afetar a disposição do mAb incluem a ocorrência de imunogenicidade, resultando em desenvolvimento de anticorpos anti-droga (AAD), e propriedades dos anticorpos tais como carga, hidrofobicidade, glicosilação e ligação fora do alvo (KAMATH, 2016). Muitos estudos confirmaram a farmacocinética alterada de um fármaco devido à formação do complexo imune formado entre o fármaco e o anticorpo ligante Ab, e a depuração resultante aumentada (ROSENBERG, 2006).

## 1.2. MEDICAMENTOS BIOSSIMILARES

Atualmente, muitos medicamentos biológicos de referência estão se aproximando da data de expiração de sua patente ou já estão expirados e as exclusividades de comercialização dos medicamentos biológicos originais irão se perder, abrindo portas ao mercado dos chamados medicamentos biossimilares. (COVIC; KUHLMANN, 2007). Os produtos biossimilares são moléculas muito complexas e, portanto, não podem ser tratados da mesma forma convencional que outras drogas (SCHELLEKENS, 2009).

O biossimilar é um produto destinado a ser comparável a um novo biológico previamente licenciado. Variações nas modificações pós-traducionais podem ser causadas por alterações nas linhas celulares e/ou processos de fabricação,

resultando em produtos similares, mas não idênticos aos medicamentos de "referência" - daí o termo "biossimilar", ao invés de "bioidêntico"(DÖRNER et al., 2013).

Diversos autores afirmam que os biossimilares são uma nova fonte de medicamentos biológicos tornando este tipo de terapêutica mais acessível ao paciente, o que pode, por sua vez, resultar em redução nos custos de saúde pública.

A biossimilaridade é uma propriedade de um produto em relação a outro produto, considerado como referência e atestada pelo chamado exercício de comparabilidade. Uma convincente demonstração de biossimilaridade transfere ao novo produto, parte da experiência e do conhecimento adquirido com o produto de referência, permitindo algum grau de redução dos requerimentos para aprovação. A Organização Mundial da Saúde define exercício de comparabilidade como sendo a comparação direta de um produto biológico (candidato a biossimilar) com o produto biológico inovador (referência), já aprovado, com o propósito de estabelecer similaridade em qualidade, segurança e eficácia. Os produtos devem ser comparados no mesmo estudo clínico e usando os mesmos procedimentos. Produtos que não se submetem a estes estudos ou falham em demonstrar similaridade, podem candidatar-se, ainda assim, para a aprovação por meio de um dossiê completo e não devem ser classificados como biossimilares. Para estes produtos (cópias não biossimilares) fica comprometida a aplicabilidade da transferência dos dados e conhecimentos gerados pelo produto inovador (INTERFARMA, 2012).

As drogas sintéticas podem ser caracterizadas completamente por sua estrutura atômica, mais do que pelos processos utilizados em sua obtenção, e essas características permitem em tese aos fabricantes a produção de cópias bioequivalentes de moléculas sintéticas originais em termos de mecanismos de ação, eficácia, segurança, rota de administração e qualidade, podendo, assim, ser caracterizadas como medicamentos genéricos (MISRA, 2010). Depois de observadas as bioequivalências, a comercialização dessas substâncias é autorizada via de regra com a utilização dos mesmos ensaios clínicos realizados nas moléculas sintéticas originais (AZEVEDO, 2010).

Portanto, os biossimilares são na verdade, essencialmente, uma tentativa de

cópia, porque duas linhas celulares independentes usadas na produção não podem ser consideradas idênticas (RATHORE, 2011).

Estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos em humanos, dados clínicos de imunogenicidade e conhecimento clínico são necessários para demonstrar semelhança com o produto de referência (LAPADULA; FERRACCIOLI, 2012).

Segundo a ANVISA, os genéricos e os biossimilares estão sujeitos a regimes regulatórios totalmente diferentes.

Na América Latina, as autoridades reguladoras começaram a estabelecer vias bem descritas e padronizadas que permitam um biossimilar obter o licenciamento comercial (BENNETT et al., 2014).

A intercambialidade de medicamentos sintéticos é uma condição em que dois produtos podem ser trocados, um pelo outro, sem riscos significativos de comprometer a eficácia e segurança para os pacientes. Em alguns casos, a substituição automática está autorizada (genéricos) e pode ser exercida pelo farmacêutico mesmo sem a autorização explícita do médico prescritor. A troca é permitida porque os genéricos têm substâncias ativas idênticas às dos produtos de referência e, quando fabricados adequadamente, são bioequivalentes e intercambiáveis. Este não é o caso dos produtos biológicos, pois não sendo idênticos aos produtos de referência – biossimilares – não são intercambiáveis (INTERFARMA, 2012). Recentemente, as dúvidas e demandas sobre intercambialidade e substituição dos produtos “biossimilares” com o respectivo produto biológico comparador vêm crescendo de forma rápida. Com o intuito de prestar alguns esclarecimentos à sociedade, fez-se necessária a publicação da nota técnica de esclarecimento número 003/2017/GPBIO/GGMED/ANVISA – revisada). De acordo com esta nota, o estabelecimento da intercambialidade/substituição deve ser feito caso a caso, tomando como premissa básica o paciente e suas peculiaridades.

### 1.3. IMUNOGENICIDADE

O sistema imune é um notável mecanismo de proteção, que surgiu durante o processo evolutivo dos vertebrados, capaz de reconhecer e validar as substâncias do próprio corpo e atacar e destruir tudo que é considerado estranho ao organismo

tais como os parasitas, as bactérias, os vírus e grandes moléculas. Imunogenicidade é a propriedade de um componente — um agente infeccioso ou uma grande molécula — de despertar uma reação imune (INTERFARMA, 2012). É de natureza multifatorial e tem um significativo impacto na segurança, qualidade e custo do tratamento do paciente.

Os níveis de anticorpos neutralizantes/bloqueantes que são produzidos dependem da dose e da frequência e modo de injeção ou aplicação de um fármaco (por exemplo: via cutânea > via intramuscular > via intravenosa > via oral) (SUNTHARALINGAM et al., 2006).

As proteínas terapêuticas, como os medicamentos biológicos, podem fornecer tratamentos específicos, sensíveis e eficazes para muitas doenças crônicas e graves. Para a maioria das pessoas, o uso de proteínas terapêuticas é bem tolerado porque elas são geralmente semelhantes ao seu organismo. No entanto, o sistema imunológico humano normal tem uma habilidade potente para detectar corpos estranhos e se defender, e se uma resposta imune ocorre contra uma proteína terapêutica, pode apresentar um desafio significativo ao seu uso. Todos os medicamentos biológicos podem induzir potencialmente respostas imunes indesejáveis que podem ativar os mecanismos da imunidade inata e adquirida. Foi reconhecido que os mAbs ou os seus derivados mAb (por exemplo, fragmentos Fab, scFv, nanocorpos, proteínas de fusão) podem induzir respostas imunes humorais e celulares. A resposta imune também é medida pelo desenvolvimento de AAD. Os AADs podem alterar a farmacocinética, farmacodinâmica e biodisponibilidade dos mAbs, afetando, assim, a segurança e a eficácia desses medicamentos (LAPTOŠ; OMERSEL, 2018).

As consequências clínicas da imunogenicidade dos medicamentos biológicos podem variar desde manifestações de menor relevância até reações potencialmente fatais. Os medicamentos biológicos, por se tratarem de macromoléculas, quando administrados ao paciente podem provocar respostas imunes que podem afetar diretamente a segurança e a eficácia do produto. Por exemplo, anticorpos que se desenvolvem em resposta a um biológico pode alterar o perfil farmacocinético, diminuem o seu efeito farmacodinâmico e comprometer a eficácia clínica. Em alguns casos, eles podem causar efeitos indesejáveis, como reações de hipersensibilidade ou eventos adversos graves que podem até ser fatais (TATAREWICZ et al., 2014).

As causas da imunogenicidade não são inteiramente conhecidas. Até o momento, há um senso comum de que um dos maiores riscos de ocorrer a imunogenicidade das drogas é a propensão de agregados protéicos. Até a presença de substâncias como nanopartículas pode ser imunogênica (DEEHAN et al., 2015).

A intensidade e as consequências da imunogenicidade dos medicamentos biológicos são variáveis e, muitas vezes, imprevisíveis. Pode ocorrer diminuição da eficácia, reações de hipersensibilidade ao produto, e eventualmente haver a chamada quebra de tolerância imunológica, uma situação em que o organismo se confunde e passa a não tolerar as próprias proteínas. Mudanças conformacionais na complexa estrutura protéica de produtos biológicos como consequência do congelamento-descongelamento ou armazenamento prolongado a temperaturas elevadas pode levar à desnaturação protéica, formação irreversível de agregados protéicos e perda de atividade da droga (RENTSCH et al., 2018)

O termo "agregação de proteínas" tem muitas definições e terminologias dentro do literatura. Os autores definem "agregados de proteína" como um resumo de espécies de proteína de maior peso molecular, como "oligômeros" ou "multímeros", em vez da espécie definida desejada (por exemplo, monomero). Agregados são, portanto, um termo universal para todos os tipos de multimericas não definidas que são formadas por ligações covalentes ou interações não covalentes (WANG; NEMA; TEAGARDEN, 2010). Diferentes mecanismos que podem levar à formação de vários tipos de agregados são atualmente em discussão. Não há uma única via de agregação proteica, mas uma variedade de caminhos, que podem diferir entre as proteínas e podem resultar em diferentes estados finais (ROBERTS, 2007).

Agregado protéico é um tipo de instabilidade comumente observada em medicamentos biológicos ou em outras drogas protéicas e é uma grande preocupação, pois pode influenciar a biodistribuição e eficácia da medicação, bem como pode afetar diretamente a segurança do paciente, pois ocorre um potencial aumento para reações imunes adversas. Os agregados protéicos podem ser produzidos ao longo do ciclo de vida terapêutico de uma proteína: pode ocorrer durante o processo de fabricação, durante os procedimentos de preenchimento do produto, embalagem, armazenamento e durante o manuseio (VINCENT et al., 2013). Apesar dos processos de purificação normalmente resultarem em alta pureza

em escala industrial, as proteínas “monoméricas” mesmo quando inicialmente fabricadas, a maioria, se não todas as proteínas terapêuticas, formarão irreversíveis agregados ao longo do tempo, à medida que os produtos são armazenados, transportados, e/ou administrados aos pacientes (WANG, 2005).

O processo de agregação em geral pode levar à agregados solúveis e/ou insolúveis que podem precipitar (CARPENTER, et al., 1999; WANG, 2005; KIESE, et al, 2008).

A morfologia destes agregados insolúveis podem estar na forma de material amorfo ou fibrilar que depende da proteína e seu ambiente. Agregados não covalentes são formados unicamente por forças fracas como Interações de Van der Waals, pontes de hidrogênio, interações hidrofóbicas e eletrostáticas (KARSHIKOFF, A., 2006) que os agregados covalentes podem, por exemplo, formar através de ligações dissulfureto através de grupos livres de tiol (SHAHROKH. et al., 1994; ANDYA, et al., 2003; CROMWELL, et al., 2006) ou por ligações cruzadas com vias não dissulfureto como a formação de ditirosina. Agregação pode ser reversível ou irreversível (CHI, et al., 2003). A formação de agregados reversíveis é muitas vezes considerado causada pela automontagem de moléculas de proteína, que poderia ser induzida por alterações no pH ou força iônica da solução proteica (ARAKAWA, TIMASHEFF, 1985).

Atualmente, a seguinte classificação para padronizar a nomenclatura é usada para descrever agregados de proteína (e partículas) (JOUBERT et al., 2011; NARHI et al., 2012):

- Por tamanho: <100 nm, 100-1000 nm (submicrometro), 1-100 µm, >100 µm.
- Por reversibilidade: reversível, irreversível, dissociável, dissociável sob condições fisiológicas, dissociável sob condições definidas;
- Pela estrutura secundária/ terciária: nativo, parcialmente desdobrado, desdobrado, inerentemente desordenado, amiloide;
- Por modificação covalente: ligação cruzada, ligação cruzada redutível, ligação cruzada não-redutível, oxidação intramolecular, desamidação, sem modificação;
- Pela morfologia: Número de subunidades monoméricas, proporção, rugosidade da superfície, morfologia interna, propriedades ópticas, translúcido, heterogêneo.

A agregação pode ser induzida por uma ampla variedade de condições, incluindo temperatura, estresse mecânico, agitação e movimento, congelamento e/ou descongelamento e formulação. Além disso, como as moléculas de proteína parcialmente desdobradas são parte do conjunto do estado nativo, a agregação pode ocorrer sob condições de não estresse onde o estado nativo é altamente favorecido. Os processos que podem causar estresse sobre uma proteína durante a fabricação de produtos biofarmacêuticos incluem fermentação, purificação, formulação, preenchimento, transporte e armazenamento. É importante compreender seus efeitos sobre a indução de agregados de proteína, sua influência na taxa de agregação e sobre o tipo de agregado potencialmente induzido. Além disso, os parâmetros de formulação como a concentração de proteína em si, o pH, a composição qualitativa e quantitativa e formulação/embalagem desempenham um papel importante no controle de agregação de proteínas (WANG; NEMA; TEAGARDEN, 2010).

Um aumento na temperatura acelera reações como oxidação e desamidação de biofármacos, o que poderia levar a níveis agregados mais altos (BRANGE, et al., 1992).

Temperatura mais alta também tem um efeito direto sobre a conformação de cadeias polipeptídicas no nível do seu quaternário, estrutura terciária e secundária, e pode levar a desdobramento induzido pela temperatura que promove a agregação em muitos casos (WANG, 1999).

O congelamento introduz mudanças físicas e químicas complexas incluindo a criação de nova interface gelo/solução (KREILGAARD, et al., 1998; HILGREN, LINDGREN, ALDEN, 2002; KUELTZO, et al., 2007), adsorção a superfícies de contêineres, crioconcentração da proteína e solutos (STRAMBINI, GONNELLI, 2007; LASHMAR, VANDERBURGH, LITTLE, 2007), e mudança de pH devido à cristalização dos componentes (PIKAL-CLELAND, et al., 2002). Estes efeitos são considerados possíveis causas da desnaturação da proteína induzida pelo congelamento e agregação.

Uma preocupação atual sobre o uso terapêutico de anticorpos monoclonais é a sua tendência para agregar e formar partículas durante o armazenamento em longo prazo e/ou durante a exposição acidental a estresses ambientais. Proteínas

submetidas ao aquecimento sofrem alterações conformacionais que podem levar à formação de agregados (MIDDAUGH; VOLKIN, 2014).

Os agregados são uma impureza que deve permanecer dentro das especificações do produto para atender aos requisitos de agências reguladoras. Normalmente, são pequenas quantidades de agregados numa base percentual de massa (por exemplo, alguns por cento do total de material proteico, com um mínimo de mudanças ao longo da escala de tempo de um ano ou mais). Contudo, mais recentemente tem havido uma crescente preocupação e evidências de que a presença de agregados proteicos (mesmo proteínas humanas ou totalmente humanizadas) pode aumentar o risco de um paciente desenvolver uma resposta do sistema imunológico ao monômero de proteína ativo. Isso pode levar o paciente se tornar "imune" à droga - isto é, a droga não é mais eficaz para o paciente - e em casos raros também pode causar sérios problemas de segurança (JISKOOT et al., 2012).

Os agregados podem se formar devido a mudanças no pH, força iônica ou tensão superficial, ou à presença de solventes orgânicos, embora estes sejam freqüentemente reversíveis. No entanto, a temperatura elevada geralmente leva à agregação irreversível e perda da função da proteína. Os agregados são organolepticamente reconhecidos como turbidez de uma solução, embora também possa haver um período de transparência no início do processo de nucleação (DAUGHERTY; MRSNY, 2006).

Além disso, outra causa para o desenvolvimento de agregados é a agitação. A agregação causada pela agitação é potencialmente devida à tendência das proteínas de se adsorver e se desdobrar parcialmente nas interfaces. Agitação vigorosa também pode causar cavitação (HAWE, et al., 2012).

Pequenas espécies de agregados podem se formar na interface ou devido à dessorção de proteínas parcialmente desdobradas, o que pode levar para a formação de agregados maiores em solução (BAI, et al., 2013).

O estudo de Vlieland et al, (2018) estudo mostrou que condições de temperatura similares às que ocorrem nas casas dos pacientes têm menor impacto no nível de agregados e partículas em amostras de produtos de etanercepte e seu biossimilar (Enbrel® e Benepali®, respectivamente), adalimumabe (Humira®) e certolizumab pegol (Cimzia®). Neste estudo, os produtos, em suas embalagens

primárias e secundárias, foram expostos a 32 ciclos de congelamento e descongelamento ( $-10^{\circ}\text{C}$  por 120 minutos/ $5^{\circ}\text{C}$  por 60 minutos) ou armazenamento contínuo em baixa temperatura ( $-20^{\circ}\text{C}$  durante 96 horas) antes de descongelar a  $2-8^{\circ}\text{C}$ . Os produtos não estressados foram utilizados como grupo controle. encontrou diferenças em concentrações de partículas e tamanho dos agregados proteicos foram observadas nos produtos expostos a múltiplas condições de estresse de congelamento-descongelamento. Dez de vinte e uma amostras de produtos estressadas (47,6%) apresentaram aumento de partículas quando comparado aos controles. As conclusões deste trabalho são de que os inibidores do TNF- $\alpha$  estudados permanecem relativamente resistentes a temperaturas de congelamento semelhantes às condições de armazenamento anteriormente observadas nas casas dos pacientes. No entanto, quase metade das amostras de produtos mostraram formação de partículas na faixa de tamanhos de submicron e micron.

Acredita-se que os agregados de proteínas na faixa de tamanho de 0,1-10  $\mu\text{m}$  sejam os mais imunogênicos (JOUBERT et al., 2012).

A rota de administração também afeta a probabilidade de resposta imune: a administração subcutânea muitas vezes provoca uma maior probabilidade da ocorrência de imunogenicidade em comparação com a via intramuscular ou intravenosa, potencialmente secundária à formação de agregados no local da injeção (MOUSSA et al., 2016). A imunogenicidade da administração subcutânea depende da resposta do sistema imune de apresentação do antígeno e processamento por linfonodo e migração cutânea de células dendríticas no espaço subcutâneo (FATHALLAH; BANKERT; BALU-IYER, 2013).

A dose de um mAb, curiosamente, pode ter relação inversa com a imunogenicidade. Tem sido observado que doses baixas de um mAb muitas vezes provocam maior resposta imune em comparação com uma dose alta do mesmo mAb (HERKOVITZ et al., 2017).

A duração da terapia também tem efeito na resposta imune. À medida que a duração do tratamento aumenta, as chances de provocar uma resposta imune também aumentam. Em relação à frequência de dose e a duração do tratamento, o risco de imunogenicidade pode estar aumentado com a frequência da administração (SCHELLEKENS, 2009).

Além disso, certos pacientes são mais suscetíveis e patologias associadas podem representar fatores de risco. Os testes pré-clínicos em animais são importantes para avaliar a imunogenicidade, mas infelizmente não são preditivos do efeito em humanos pela simples razão de que os sistemas imunes são diferentes e específicos de cada espécie. Como consequência, a correta avaliação do potencial imunogênico exige a realização de ensaios clínicos em humanos. Surtidas modificações do processo de fabricação dos medicamentos biológicos podem ocasionar modificações importantes na capacidade de provocar resposta imune. O nosso sistema imune é capaz de reconhecer substâncias que algumas vezes não são detectadas pelos sofisticados métodos analíticos disponíveis em laboratório (PINTO, 2014).

O AAD é a manifestação de imunogenicidade observada na clínica e é uma preocupação primordial em relação às autoridades reguladoras, o que levou à medição do ensaio de AAD como sendo o principal critério para definir uma resposta imune aos biológicos. Quando utilizados em estudos clínicos, estes ensaios devem ser totalmente validados em acordo com as diretrizes regulatórias. A consequência clínica do AAD baseia-se no impacto sobre a segurança do paciente e eficácia do tratamento. Enquanto AAD contra drogas de proteína com uma contrapartida endógena não redundante pode ter sérios problemas com a segurança, AAD contra um anticorpo monoclonal (por exemplo, infliximabe, adalimumabe, rituximabe) impactam principalmente na eficácia da droga (DEEHAN et al., 2015).

É amplamente reconhecido que as flutuações de temperatura aumentam a formação de agregados de proteínas e isso pode aumentar a imunogenicidade ao induzir a produção de AAD (ROSENBERG, et al., 2006; CARPENTER, et al., 2009). Vários estudos relacionaram a presença de AAD com reação adversa. Em outras palavras, a imunogenicidade do medicamento também pode afetar a segurança do medicamento, aumentando o risco de eventos adversos (FARRELL, et al., 2000; BAERT, et al., 2003; WOLBINK, et al., 2006; VULTAGGIO, et al., 2010; PASCUAL-SALCEDO, et al., 2011; MATUCCI, et al., 2013).

Devido ao grande potencial de imunogenicidade, avaliações exaustivas são realizadas por meio de estudos clínicos e são procedimentos obrigatórios no desenvolvimento dos medicamentos biológicos (INTERFARMA, 2012).

A terapia combinada de um tratamento com um biofármaco, como o infliximabe ou adalimumabe, combinado com um imunomodulador como o metotrexate (MTX) está associada a maiores concentrações séricas de anticorpos monoclonais e a um risco reduzido de desenvolver AAD (STRIK, et al., 2017).

#### 1.4. ESTABILIDADE

A Organização Mundial de Saúde (WHO, 1996) define estabilidade farmacêutica como a capacidade do produto farmacêutico manter a suas propriedades químicas, físicas, microbiológicas e biofarmacêuticas dentro dos limites especificados durante todo o seu prazo de validade.

A perda da estabilidade de um medicamento pode estar diretamente relacionada com a perda do efeito terapêutico ou com a formação de produtos de degradação tóxicos (KOMMANABOYINA; RHODES, 1999).

A RDC (Resolução da Diretoria Colegiada) nº 01, de 29 de julho de 2005, define que estabilidade dos produtos farmacêuticos depende de fatores ambientais como temperatura, umidade, luz e de outros fatores relacionados ao próprio produto como propriedades físicas e químicas, de substâncias ativas e excipientes farmacêuticos, forma farmacêutica e sua composição, processo de fabricação, tipo e propriedades dos materiais de embalagens.

Alguns tipos de instabilidade química podem ocorrer com os mAbs. A oxidação é considerada como sendo um dos mecanismos mais importantes de modificação de proteína covalente. Isto pode levar a funções biológicas alteradas ou diminuídas devido à fragmentação, dimerização, agregação ou desnaturação da proteína (DAVIES, 2005). A desamidação é uma das modificações mais comuns na estrutura do mAb, que introduz um alto nível de heterogeneidade de carga em suas cadeias leve e pesada (DAUGHERTY; MRSNY, 2006). A hidrólise é um processo químico que afeta a estrutura primária de uma proteína e pode resultar na perda da sua conformação da proteína e na função mAb. Hoje, tal hidrólise de mAbs não seria esperada sob as condições a que esses medicamentos são expostos durante formulação e armazenamento normais, devido ao uso de excipientes (BERRILL, BRACEWELL, 2011; ELVIN, COUSTON, VAN DER WALLE, 2013).

Há também a instabilidade física. Durante o processamento e manuseio de proteínas, mudanças em sua estrutura molecular podem resultar em muitas variantes estruturais de sua conformação, à medida que se adaptam às mudanças em seu ambiente. Condições não fisiológicas, tensão de cisalhamento e agitação representam fatores de estresse que são rotineiramente encontrados durante a síntese, purificação, transporte e preparação de medicamentos biológicos. Estas alterações estruturais alteram as propriedades físicas dos mAbs e podem introduzir instabilidade física na molécula de proteína. Isto pode incluir adsorção em superfícies (por exemplo, recipientes, seringas, agulhas), desdobramento e formação de agregados solúveis, ou formação de precipitados insolúveis. Esta instabilidade irá resultar na perda de eficácia da proteína terapêutica e também na potencial imunogenicidade *in vivo* (LAPTOŠ; OMERSEL, 2018).

O processo de congelar-descongelar uma proteína terapêutica foi descrito como tendo um impacto menor sobre a estabilidade de produtos biológicos em comparação com aquecimento ou agitação e mostra a formação de apenas alguns agregados na faixa de tamanho micron e submicron (HAWE et al., 2009).

Em relação à complexa estrutura-função de proteína, como no caso da imunoglobulina, as diferentes regiões/domínios desnaturam independentemente: a região Fab é mais sensível ao tratamento térmico, e a região Fc é mais sensível a um pH mais baixo (VERMEER; NORDE, 2000).

A estabilidade dos mAbs nas preparações farmacêuticas depende grandemente das temperaturas a que estão expostos. A exposição prolongada a temperaturas menos elevadas acelera principalmente a instabilidade química. Estudos mostraram que um mAb exposto a 40°C por 6 meses sofreu principalmente desamidação e hidrólise (BARROS et al., 2014; LIU; GAZA-BULSECO; SUN, 2006). Quando os mAbs são expostos a temperaturas próximas à sua temperatura de desdobramento (definida como a temperatura na qual 50% das moléculas de proteína são desdobradas), o mecanismo de instabilidade prevalente é a agregação (VIOLA et al., 1999).

## 1.5. TIPOS DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS USADOS NA REUMATOLOGIA

### 1.5.1. ANTICORPOS MONOCLONAIS

Os mAbs constituem uma das mais poderosas ferramentas biotecnológicas para o desenvolvimento de terapêuticas para uma grande variedade de doenças. São anticorpos produzidos por um único clone de um único linfócito B parental, que é clonado e imortalizado, produzindo sempre os mesmos anticorpos, em resposta a um agente patogênico. Esses anticorpos apresentam-se iguais entre si em estrutura, propriedades físico-químicas e biológicas, especificidade e afinidade, ligando-se por isso ao mesmo epítopo no antígeno. Os mAbs são glicoproteínas de massa molecular elevada (~150 kDa) compostos por duas cadeias pesadas e duas cadeias leves idênticas interligadas por ligações dissulfeto dando a eles uma estrutura única em forma de Y (HARRIS; SHIRE; WINTER, 2004).

Os anticorpos terapêuticos mais comuns são da classe IgG. Estas moléculas têm domínios que são estruturalmente independentes, regiões globulares compactas consistindo em trechos contínuos da cadeia polipeptídica aproximadamente 100 aminoácidos longo, com uma dobra característica (CHOTHIA et al., 1985; EDMUNDSON, 1986; PADLAN, 1997). A molécula de anticorpo IgG é composta por quatro cadeias polipeptídicas, compreendendo duas cadeias leves idênticas e duas cadeias pesadas idênticas, e pode ser considerada como formando uma estrutura flexível em forma de Y. Cada uma das quatro cadeias tem uma região variável (V) no seu terminal amino, o que contribui para o local de ligação ao antígeno, e uma região constante (C), que determina o isótipo. O isótipo da cadeia pesada determina as propriedades funcionais do anticorpo. As cadeias leves estão ligadas às cadeias pesadas por muitas interações não-covalentes e por ligações dissulfeto, e as regiões V das cadeias pesada e leve emparelham em cada braço do Y para gerar dois sítios idênticos de ligação ao antígeno, que ficam nas pontas dos braços do Y. A posse de dois sítios de ligação ao antígeno permite que as moléculas de anticorpos entrem em ligações cruzadas com antígenos e as liguem de forma muito mais estável. O tronco do fragmento Y ou Fc é composto pelos domínios carboxi-terminais das cadeias pesadas. Juntando os braços do Y ao tronco estão as regiões flexíveis da dobradiça. O fragmento Fc e as regiões de

charneira diferem em anticorpos de diferentes isótipos, determinando assim as suas propriedades funcionais. No entanto, a organização geral dos domínios é semelhante em todos os isótipos (VERMEER; NORDE, 2000).

Os sítios de ligação do antígeno estão localizados nas extremidades dos segmentos Fab. Os segmentos Fab estão ligados ao Fc pelo região de charneira, que varia em comprimento e flexibilidade no diferentes classes de anticorpos e isótipos. Dados relatados por OI et al. (1984) sugeriram que a IgG de o isótipo 2b exibe considerável flexibilidade segmentar, enquanto, por exemplo, a IgG do isótipo 1 é bastante rígida. Ambos os fragmentos Fab e Fc consistem em quatro das acima mencionadas regiões globulares.

A estrutura protéica dos mAbs terapêuticos é altamente similar à estrutura de anticorpos produzidos diariamente pelos linfócitos B em resposta a qualquer invasão de microrganismos em nosso corpo. As partes mais importantes da molécula de IgG que contribuem para a especificidade de ligação com o antígeno são as alças CDR - as regiões determinantes de complementaridade - das regiões variáveis ou flexíveis. Pequenas variações nas cadeias laterais de aminoácidos nas alças CDR podem resultar em diversidade da superfície molecular e na subsequente perda de reconhecimento e especificidade para a ligação ao antígeno (LAPTOŠ; OMERSEL, 2018).

Os mAbs são produzidos em laboratório a partir de linfócitos B gerados por camundongos cujos sistemas imunológicos foram estimulados pelos antígenos de interesse. São chamados de anticorpos murinos. Devido à sua origem murina, esses anticorpos, se usados de forma continuada durante uma terapia, estimulam uma reação imunológica ao próprio anticorpo. Por essa razão, o uso dos mAbs ficou limitado durante duas décadas à produção de kits para diagnósticos ou à pesquisa científica. As modernas técnicas de engenharia genética permitiram que esses anticorpos fossem humanizados, isto é, que os genes responsáveis pela produção dessas proteínas fossem modificados de forma a diminuir essa reação imunológica do organismo humano. Assim são gerados os chamados anticorpos monoclonais humanizados. O processo de humanização não deve alterar a afinidade do anticorpo com o respectivo antígeno e possibilita assim o seu emprego continuado em procedimentos terapêuticos (RECEPTA, 2014).

Dentre os eventos adversos mais comumente observados estão: infecções ativas ou crônicas, tuberculose, doenças neurológicas, pancitopenia, reações locais onde a injeção é aplicada, agravamento de insuficiência cardíaca congestiva, reações infusionais agudas ou retardadas, malignidade ou doença linfoproliferativa, doenças hemolinfoproliferativas. Observou-se que o efeito adverso mais frequente quanto ao uso do adalimumabe e etanercepte, ambos administrados via subcutânea, foi reação no local da injeção e infecções de vias aéreas superiores. Outras infecções podem ocorrer, devendo-se ter cautela em pacientes propensos a essas complicações. O infliximabe, administrado via endovenosa, está associado a efeitos agudos durante a infusão e à reação de hipersensibilidade tardia. Dentre os primeiros, podem ocorrer febre ou calafrios, prurido ou urticária, reações cardiopulmonares (dor torácica primária, hipotensão, hipertensão ou dispneia). Os pacientes, ao produzirem anticorpos contra o infliximabe, têm maior chance de desenvolver reações durante a infusão (AZULAY-ABULAFIA, 2009).

Alguns pacientes com doenças inflamatórias crônicas não respondem ou perdem suas respostas iniciais a terapia anti-TNF. Nesses pacientes, a resposta clínica após troca para outra droga anti-TNF sugere que a perda de resposta não está relacionada ao alvo terapêutico, mas sim a imunogenicidade. Todos os biológicos são potencialmente imunogênicos e podem induzir o desenvolvimento de AAD. A formação de AAD é associada com baixos níveis séricos de droga, reações infusionais e perda de resposta.

### 1.5.2. ANTI-TNF $\alpha$

O Fator de Necrose Tumoral (TNF $\alpha$ ), traduzido do inglês para fator de necrose tumoral  $\alpha$ , é uma importante molécula de defesa do hospedeiro, que atua em um dos importantes sistemas de detecção de perigo do corpo ou alarmes. É uma citocina que tem forte contribuição no processo inflamatório e surge na corrente sanguínea após qualquer injúria ou estresse, dentro de minutos (MONACO et al., 2015). O TNF- $\alpha$  é secretado principalmente por macrófagos. Irregularidades no seu mecanismo podem causar inflamações dolorosas em doenças auto-imunes, choque séptico e permitir o aparecimento de tumores (SCHEINFELD, 2004).

Essa citocina ativa leucócitos, células endoteliais e sinoviócitos, suprimindo as células regulatórias e promovendo migração e ativação leucocitária além de ativar os osteoclastos com consequente liberação de enzimas proteolíticas (CLANCY; HASTHORPE, 2011).

Um dos maiores avanços no tratamento de doenças inflamatórias como Artrite Reumatóide (AR), Espondilite Anquilosante (EA), Artrite Psoriásica (APS) ou doença de Crohn foi o surgimento dos bloqueadores do TNF- $\alpha$ . Nestes casos, esta citocina está amplificada e desregulada, levando a um estado pró-inflamatório, a lesão cartilaginosa e óssea. A sua neutralização leva ao bloqueio de produção de outras substâncias inflamatórias e constitui uma abordagem terapêutica eficiente nestas patologias (CUSH, KANAVANAUGH, 2011).

Nesta classe de medicamentos se enquadram certolizumabe pegol, adalimumabe, golimumabe e infliximabe.

### 1.5.3. PROTEÍNAS DE FUSÃO

As proteínas de fusão são resultado da união da porção Fc, constante de uma IgG humana, com o domínio extracelular de um receptor de superfície de células com atividade imune. Essa molécula, assim constituída, se liga a receptores complementares da superfície de outras células imunes, bloqueando a ligação da verdadeira molécula participante do curso da resposta normal, ou liga-se a citocinas, como o TNF- $\alpha$  circulante, a linfotóxina  $\alpha$  e fracamente a TNF- $\alpha$  da membrana celular (AZULAY-ABULAFIA, 2009).

A região Fc da IgG realiza ativação de complemento (quando unida ao antígeno) e auxilia a fagocitose por se ligar a macrófagos. Com a ativação do complemento, há geração de quimiotaxia de neutrófilos, aumento da permeabilidade vascular e amplificação da resposta inflamatória (SILVA, MOTA, 2003).

O medicamento etanercepte faz parte desta classe de medicamentos e atua bloqueando a emissão dos sinais necessários para a propagação da resposta imune. Outro exemplo desta classe é o medicamento abatacepte.

## 1.6. TERAPÊUTICA

O manejo farmacêutico dos medicamentos biológicos tem dois objetivos: alívio dos sintomas, principalmente da dor e modificar o progresso radiológico da doença (retardar ou parar).

Os medicamentos biológicos representam o maior avanço no controle de doenças autoimunes da última década, demonstrando poderosos efeitos sobre a resposta clínica, radiológica e também nos parâmetros de qualidade de vida (FALEIRO; ARAUJO; VARAVALLO, 2011).

A terapia com medicamentos biológicos foi introduzida com sucesso para o tratamento de várias doenças inflamatórias reumáticas, incluindo artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriásica, lúpus eritematoso sistêmico, artrite idiopática juvenil, osteoporose e vasculite associada ao ANCA (Anticorpo anti-citoplasma de neutrófilos). Devido às diferenças estruturais e funcionais dos medicamentos biológicos, um perfil de segurança distinto é esperado para estes agentes. Evidências na literatura indicam que pacientes tratados com anti-TNF- $\alpha$  possuem um risco maior de desenvolver infecções bacterianas. Entretanto, o aumento do uso terapêutico destes medicamentos revelou outros efeitos colaterais, incluindo reações de hipersensibilidade imediata, bem como anafilaxia e urticaria (PUXEDDU et al., 2016).

Apesar de todos esses avanços, dentre uma grande proporção de pacientes com doenças reumatológicas que estão em remissão ou estão com baixa atividade da doença, 30 – 40% destes são considerados refratários, ou seja, são pacientes que não respondem adequadamente ao tratamento com as drogas disponíveis. Ao menos metade dos pacientes que foram tratados previamente com medicamentos biológicos/DMARDS (Drogas Modificadoras de Atividade da Doença) e respondiam bem a esse tratamento perdem a eficácia com, em média, cinco anos de tratamento e precisam de novas drogas (YAZICI, 2009). Em alguns pacientes, a resposta clínica após troca para outra droga anti-TNF sugere que a perda de resposta não está relacionada ao alvo terapêutico, mas sim a imunogenicidade. Os medicamentos biológicos são potencialmente imunogênicos e podem levar à formação de AAD e isto pode ser considerado uma das causas de falha no tratamento, pois a formação destes anticorpos está associada aos baixos níveis

séricos da droga, reações de hipersensibilidade e perda da eficácia (NENCINI et al., 2014).

O tratamento dos pacientes com os medicamentos biológicos no Brasil deve seguir Os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), os quais são documentos que estabelecem critérios para o diagnóstico da doença ou do agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS (Sistema Único de Saúde). Devem ser baseados em evidência científica e considerar critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das tecnologias recomendadas (BRASIL, 2016).

#### 1.7. ARMAZENAMENTO DE MEDICAMENTOS TERMOLÁBEIS

O objetivo do armazenamento correto das medicações é assegurar as condições adequadas de conservação dos produtos (PINTO, 2016).

Segundo o Ministério da Saúde, medicamentos termolábeis, para manterem suas efetividades de uso, requerem condições ótimas de estocagem, especialmente no que se refere à temperatura.

Os medicamentos biológicos termolábeis são um conjunto de fármacos com valor econômico relevante no serviço público de saúde, com um perfil de eficácia e segurança que pode ser afetado se não forem respeitadas as condições de conservação recomendadas pelo fabricante. O armazenamento adequado é fundamental para manter a qualidade, conservação e eficácia dos medicamentos. Requer cuidados que também devem ser obedecidos nos domicílios dos pacientes. O armazenamento inadequado pode afetar as características dos fármacos, podendo trazer riscos à saúde. Há poucos dados disponíveis na literatura sobre o armazenamento domiciliar de drogas termolábeis.

O uso de medicamentos contendo mAbs para autoadministração vem aumentando em todo o mundo. À medida que mais prescrições de medicamentos com mAbs são preenchidas, o número de pacientes ou cuidadores que os manipulam também aumenta. Todas essas pessoas devem estar devidamente informadas sobre o conceito da cadeia de frio, e devem saber seguir as

recomendações dos fabricantes e profissionais de saúde (LAPTOŠ; OMERSEL, 2018).

Expor o medicamento biológico a condições não adequadas de armazenamento pode comprometer a estabilidade (propriedades físico-químicas), os efeitos farmacológicos como a eficiência (taxa de degradação) e a segurança da droga (compostos tóxicos), em grau variável, dependendo das características da droga, a temperatura e o tempo em que foi exposta a essa temperatura, também pode causar perdas econômicas significativas para a Saúde Pública, dado o elevado custo destes medicamentos (RICOTE-LOBERA et al., 2014).

As condições em que um medicamento contendo mAbs pode ser exposto a temperaturas mais altas, e especialmente aquelas acima da temperatura de desdobramento da proteína, são freqüentes nos meses mais quentes do ano. As temperaturas dentro dos veículos expostos à luz solar direta podem atingir 90°C no verão e 60°C na primavera e no outono. Embora estas temperaturas máximas tenham sido medidas em dias ensolarados, nos dias nublados de verão as temperaturas são apenas 10° C mais baixas (GRUNDSTEIN; MEENTEMEYER; DOWD, 2009).

Refrigeradores domésticos usam troca de calor através das paredes, onde o líquido de resfriamento passa. A temperatura perto das paredes onde os permutadores de calor estão colocados pode atingir -5°C (LAGUERRE, FLICK, 2010) enquanto para as portas ou nos cantos da geladeira, isso pode subir para 15°C. Os refrigeradores domésticos também funcionam em ciclos que podem representar riscos adicionais aos medicamentos e, especialmente, àqueles mantidos perto da parede. Como a temperatura pode variar abaixo do ponto de congelamento, um medicamento pode estar sujeito a ciclos de congelamento e descongelamento (JAMES; EVANS; JAMES, 2008;LAGUERRE, FLICK, 2010).

O processo de congelamento-descongelamento pode prejudicialmente afetar a qualidade do produto. A destabilização de um medicamento biológico, principalmente de um anticorpo monoclonal, durante um processo de congelamento-descongelamento pode levar ao surgimento de agregados proteicos (LAZAR; PATAPOFF; SHARMA, 2010) o que pode ocasionar a formação de AAD e diminuir a eficácia da droga, bem como aumentar o potencial surgimento de efeitos colaterais (WANG, 2005; RADMANOVIC et al., 2013). A formação destes agregados ocorre

presumivelmente por causa da perturbação estrutural da proteína causada pelo congelamento. Isto pode ocorrer devido à exposição a concentrações elevadas de excipientes na fase não-aquosa; (ARAKAWA et al., 2001) e a mudanças de pH, (WANG, 2005) à sua adsorção em interfaces gelo-líquido ou nas paredes dos frascos (HAWE et al., 2009), bem como as interfaces gás-líquido causadas pelo arrefecimento acelerado (WANG, 2000). Os efeitos dos ciclos de congelamento e descongelamento também são cumulativos, onde o resfriamento mais rápido pode desnaturar as proteínas em taxas até 11 vezes maiores do que as vistas para resfriamento mais lento (CHANG; KENDRICK; CARPENTER, 1996).

O congelamento leva à formação de cristais de gelo e à medida que eles se formam, podem levar a uma solução crioconcentrada, sendo assim esta solução de gelo exclui as moléculas solúveis, formando zonas de maior concentração protéica (RAYFIELD et al., 2017).

Sujeitar produtos como as proteínas terapêuticas a baixas temperaturas contínuas pode aumentar a formação de cristais de gelo ou levar à mudanças de textura de gelo em alguns dos produtos, deste modo, aumentando a agregação protéica (CAO et al., 2003).

Torna-se indispensável a orientação adequada sobre os medicamentos armazenados em casa, seja quanto à conservação e utilização correta. Estas orientações podem ser fornecidas por meio de cartilhas, cartazes e de forma verbal aos pacientes e aos cuidadores. Podem ser oferecidas pelos farmacêuticos nas consultas farmacêuticas ou durante a dispensação e pelos profissionais de *home care* durante as visitas assistenciais. Para facilitar a comparação das orientações de armazenamento cedidas pelos fabricantes, pode-se observar na Tabela 1 a descrição de dados como nome comercial dos medicamentos, seu princípio ativo, sua apresentação, uma breve informação sobre mecanismo de ação, a via de administração, a ficha técnica, que contempla as temperaturas recomendadas de armazenagem e fontes adicionais, o que inclui alguns dados de estabilidade. Nesta tabela, comparamos apenas os medicamentos de administração via subcutânea, uma vez que estes foram avaliados em nosso projeto. Os medicamentos de via endovenosa são utilizados unicamente em hospitais e em estabelecimentos de saúde especializados, como por exemplo, centros de infusão. Como nosso trabalho

não abrange este tipo de estabelecimento, estes medicamentos não serão aplicáveis a este trabalho.

TABELA 1: DADOS TÉCNICOS E DE ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS TERMOLÁBEIS SEGUNDO OS FABRICANTES (continua)

<b>Nome comercial/Via de administração</b>	<b>Apresentação</b>	<b>Mecanismo de ação</b>	<b>Ficha técnica</b>	<b>Fontes adicionais</b>
Enbrel® Subcutâneo	Seringas preenchidas com solução injetável, 50 mg de etanercepte	Inibe TNF $\alpha$ , ao se ligar à forma solúvel do TNF $\alpha$ e ao TNF $\alpha$ ligado à superfície celular	Conservar a solução injetável sob refrigeração (2°C e 8°C).	Após refrigeração, a solução deverá atingir a temperatura ambiente antes da injeção.
Humira® Subcutâneo	40 mg de adalimumabe em frasco-ampola com 0,8 mL de solução injetável pronta para uso	Inibe o TNF $\alpha$ , ao se ligar aos receptores de TNF $\alpha$ na superfície celular	Deve ser mantido em sua embalagem original e armazenado entre 2 e 8°C. Não congelar.	Após aberto, este medicamento deve ser utilizado imediatamente.
Simponi® Subcutâneo	Solução injetável de - 50 mg com 1 caneta aplicadora SmartJect. Cada SmartJect contém 50 mg de golimumabe em 0,5 mL de solução injetável.	Inibe o TNF $\alpha$ ao se ligar às formas solúvel e transmembrana de TNF $\alpha$	Conservar sob refrigeração (entre 2 e 8°C). Proteger da luz. Não congelar. Não agitar. Manter a SmartJect na embalagem original a fim de protegê-la da luz.	Para garantir uma aplicação apropriada, deixar a SmartJect atingir a temperatura ambiente, ficando fora da embalagem externa por 30 minutos antes do uso.
Cimzia® Subcutâneo	Solução injetável em seringa preenchida com 1 mL da solução cada, contendo 200 mg/mL de certolizumabe pegol em cada seringa.	Inibe TNF $\alpha$ ao se ligar às formas solúvel e transmembrana de TNF $\alpha$	Deve ser mantido entre 2 e 8°C. Não congelar. Proteger da luz. Manter a seringa dentro da embalagem para proteger da luz.	Deve ser injetado quando o líquido estiver na temperatura ambiente. Retirar CIMZIA do refrigerador. Aguardar 30 minutos até que a seringa atinja a temperatura ambiente. Não aquecer a seringa de qualquer outra forma.

---

TABELA 1: DADOS TÉCNICOS E DE ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS TERMOLÁBEIS SEGUNDO OS FABRICANTES (conclusão)

<b>Nome comercial/Via de administração</b>	<b>Apresentação</b>	<b>Mecanismo de ação</b>	<b>Ficha técnica</b>	<b>Fontes adicionais</b>
Cosentyx™ Subcutâneo	Contém 150 mg de secuquinumabe em 1 mL de solução injetável	Neutraliza a atividade da proteína denominada IL-17 <sup>a</sup>	Cosentyx™ deve ser armazenado sob refrigeração (entre 2°C e 8°C), proteger da luz e não congelar.	Para uma aplicação mais confortável da injeção, retire a caneta Cosentyx™ SensoReady™ da geladeira 15 a 30 minutos antes de aplicar a injeção, para permitir que ela atinja a temperatura ambiente.

---

FONTE: Os fabricantes.

## 1.8. DISPOSITIVOS PARA APLICAÇÃO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

Conforme já descrito, as principais vias de administração dos medicamentos biológicos são as vias subcutânea e a endovenosa.

Ao compararmos a administração pelas vias oral e injetável é importante considerar que a última tem mais riscos. Para aplicar uma injeção é necessário dominar uma técnica, o que exige aprendizado e habilidades.

O uso de seringas pré-preenchidas é uma forma de contornar estas “dificuldades”. Heparinas de baixo peso molecular, vacinas e medicamentos biológicos são classes que têm sido lançadas neste tipo de envase há anos. Dentre as vantagens deste tipo de dispositivo estão: facilidade para o usuário (em muitos casos é o paciente ou um cuidador familiar quem aplica o medicamento); não ter que fazer a aspiração do líquido pela seringa gera simplicidade e ganho de tempo; segurança microbiológica, pois na aspiração em ampolas e frascos há risco de contaminação; precisão na dosagem pois a seringa apresenta uma dose pronta para uso; com ela não é necessário entendimento e uso de escala de graduação; redução no volume de resíduos para serem descartados. Este tipo de dispositivo está em forte ascensão, devido à sua capacidade de eliminar o risco de contaminação e erros de dosagem (MAKWANA, 2011).

Com a introdução de inibidores do TNF- $\alpha$  em seringas pré-preenchidas nos últimos 10 anos, os medicamentos deixaram esses ambientes controlados e podem agora ser armazenados e administrados pelos próprios pacientes (SHUKLA; SCHNEIDER; TROUT, 2011).

Além das seringas pré-preenchidas, alguns medicamentos são apresentados na forma de caneta. As insulinas são os medicamentos mais comumente usados em canetas, mas outros hormônios (por exemplo: hormônio de crescimento) e medicamentos de uso contínuo (como a liraglutida) também são encontrados neste envase. Dentre os biológicos, o Cosentyx® (secuquinumabe) e o Simponi® (golimumabe), por exemplo, são apresentados desta forma.

As canetas de aplicação podem ser recarregáveis ou descartáveis. As recarregáveis, ou permanentes, contêm um espaço para a inserção de um refil que contém o medicamento. Quando totalmente utilizado (esvaziado), este refil deve ser descartado e um novo será inserido. O refil e a caneta devem ser do mesmo fabricante. Só assim é possível garantir a dose correta. As canetas descartáveis já vêm prontas para o uso. Elas contêm o medicamento e são descartadas quando seu volume chega ao final. São mais modernas (MAKWANA, 2011).

## 1.9. REGULAMENTAÇÃO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS NO BRASIL

A Vigilância Sanitária tem papel fundamental na promoção e proteção da saúde, suas ações garantem o acesso a produtos e serviços de saúde com padrões adequados de qualidade, segurança e eficácia. Um dos principais instrumentos da vigilância sanitária para exercer o seu papel de controle e fiscalização sobre os produtos e serviços relacionados à saúde é a edição de normas sanitárias (OLIVEIRA, 2006).

Diante do fato de que as patentes dos produtos biológicos de referência estão expirando, as agências reguladoras e associações médicas de todo o mundo enfrentam o desafio de estabelecer regras para a determinação do grau de similaridade de um biossimilar com seu produto de referência, de forma a assegurar que apresentem o mesmo perfil de qualidade, eficácia e segurança, permitindo sua aprovação e comercialização. A introdução recente de biossimilares criou um novo

contexto, exigindo o desenvolvimento de novas regulamentações e processos comerciais (SCHEINBERG et al., 2018).

Em 2010, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) publicou a RDC 55/2010, que dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências, estabelecendo critérios para a aprovação de biossimilares no país. Nesta resolução, a nomenclatura utilizada para os biossimilares, ao contrário da maioria dos estudos científicos, é a de “produto biológico” e o produto de referência “biológico novo” (BRASIL, 2010).

Os produtos biológicos (não-novos) são aprovados por uma via sem o exercício de comparabilidade, chamada via individual, mediante a apresentação de um dossiê reduzido. Os produtos biológicos registrados pela via de comparabilidade correspondem aos biossimilares, enquanto que aqueles aprovados pela via individual são alternativas não-biossimilares, pois não passaram pelo exercício da comparabilidade (FIGURA 5). A TABELA 2 demonstra um comparativo geral entre as vias pela RDC 55/2010. Todavia, essa normatização apresenta pontos de divergência em certos aspectos, quando comparada às diretrizes da Organização Mundial da Saúde (OMS), particularmente no estabelecimento de duas vias regulatórias para a aprovação: individual e comparativa, nas extrapolações de indicação terapêutica e nas diferenças na ênfase dada ao desenho e às considerações estatísticas dos ensaios (CASTANHEIRA, BARBANO, 2011). A RDC 55/2010 também ressalta que a agência poderá realizar novas exigências, mesmo depois de concessão de registro do medicamento biológico, como a apresentação de provas adicionais de identidade e qualidade dos componentes do produto, novos estudos para comprovar eficácia e segurança clínica. O registro dos produtos biológicos está condicionado à apresentação de plano de farmacovigilância e plano de minimização de risco (BRASIL, 2010).

A RDC 49, de 20 de setembro de 2011, dispõe sobre a realização de alterações e inclusões pós-registro, suspensão e reativação de fabricação e cancelamentos de registro de produtos biológicos e dá outras providências. Essa resolução propôs novos requisitos para a realização de alterações e inclusões pós-registro, suspensão e reativação de fabricação e cancelamento de registro de produtos biológicos, e revogou a RDC 55/2005 (BRASIL, 2011).

FIGURA 3: ANVISA RDC 55/2010 – VIAS PARA REGISTRO DE PRODUTOS BIOLÓGICOS NO BRASIL



FONTE: Adaptado de ANVISA, 2010.

TABELA 2: ANVISA RDC 55/210 - REQUERIMENTOS REGULATÓRIOS PARA PRODUTOS BIOLÓGICOS NOVOS E PRODUTOS BIOLÓGICOS

	PRODUTOS BIOLÓGICOS NOVOS		PRODUTOS BIOLÓGICOS NÃO-NOVOS	
			COMPARABILIDADE	INDIVIDUAL
Manufatura e Qualidade	Necessários		Comparativos	De acordo com os padrões
Estudos Pré-Clínicos	Necessários		Comparativos	Podem ser reduzidos
Estudos Clínicos de Fase I e II	Necessários		Comparativos	Quando necessários podem não ser comparativos
Estudos Clínicos de Fase III	Necessários		Comparativos	Comparativos com exceções
Estudos de Imunogenicidade	Necessários		Comparativos	Necessários
Mesmo comparador	Não		Sim	Não especificado
Plano de Farmacovigilância	Necessário		Necessário	Necessário
Extrapolção de indicações	Não aplicável		Possível	Não é possível

FONTE: ANVISA, 2010.

## 1.10. CUSTO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS NO SUS – ATUAL CENÁRIO BRASILEIRO

Como os medicamentos biológicos consomem parte substancial dos orçamentos nacionais de saúde, é alta a pressão financeira para se adotarem cópias muito semelhantes, os biossimilares. Enquanto se espera que a comercialização de biossimilares reduza altos custos de tratamentos com produtos biológicos, isso deve ser feito de forma a evitar qualquer impacto prejudicial aos pacientes, quando se trata de segurança e eficácia (SCHEINBERG et al., 2018).

Medicamentos de alto custo são prescritos com frequência na rede de saúde pública, principalmente para pacientes com câncer, doenças raras ou doenças auto-imunes. Os medicamentos biológicos se enquadram nesta definição. No Estado do Paraná, a solicitação de medicamento de alto custo é realizada junto às Regionais de Saúde do Estado. De acordo com a nota técnica 41/2018 do Ministério da Saúde, atualmente estão disponíveis no SUS os para o tratamento da AR, EA e APS os seguintes biológicos e suas respectivas doses e vias de administração: certolizumabe pegol 200 mg SC (subcutâneo), adalimumabe 40 mg SC, abatacepte 250 mg SC, etanercepte 50 mg SC, golimumabe 50 mg SC, rituximabe 500 mg IV (intravenoso), tocilizumbe 80 mg SC, abatacepte 125 mg SC e infliximabe 100 mg IV. Em 2018, foi incorporado ao SUS o secuquinumabe 150 mg SC, para tratamento da APS (BRASIL, 2018).

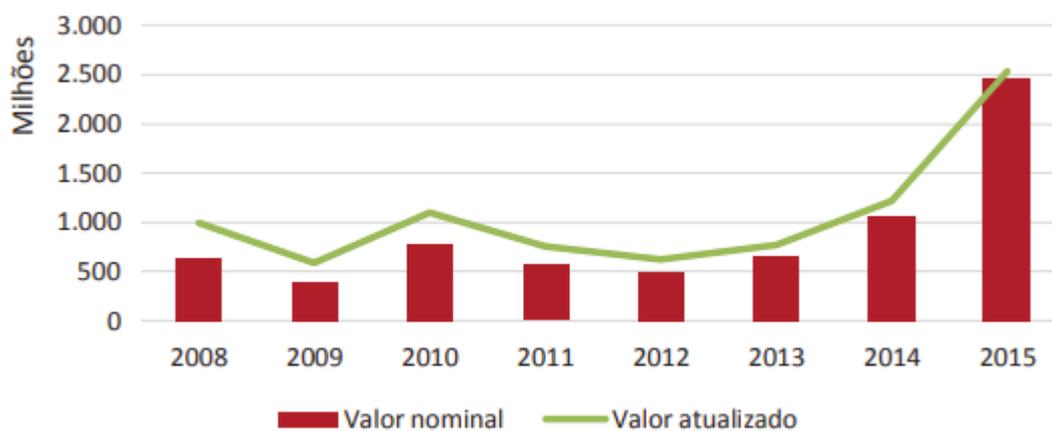
A decisão de incorporação no SUS acontece após consulta pública realizada pela CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS). Como parte do processo de incorporação de novas tecnologias no SUS, entre elas medicamentos, a CONITEC leva em consideração em seu processo de decisão aspectos como evidências clínicas da tecnologia em questão, bem como avaliação econômica comparando os benefícios e os custos em relação às tecnologias já disponibilizadas pelo SUS. Todas as recomendações emitidas pela CONITEC são submetidas à consulta pública, oportunidade na qual todas as esferas da sociedade civil podem enviar suas contribuições.

De acordo com o site Agencia Brasil, para o Ministério da Saúde os medicamentos biológicos representam 4% da quantidade distribuída pelo SUS e

51% das despesas com compras. Atualmente, o Governo brasileiro gasta em torno de R\$ 8 bilhões por ano com a compra de biológicos, que são distribuídos no SUS.

No período de 2008 a 2015, houve um crescimento orçamentário do Ministério da Saúde em relação aos imunobiológicos, possivelmente relacionado à ampliação da cobertura vacinal, tanto da existente quanto com a introdução de novas vacinas no calendário anual (GRÁFICO 1) (DAVID; ANDRELINO; BEGHIN, 2015).

GRÁFICO 1: DESPESAS COM MEDICAMENTOS IMUNOBIOLÓGICOS, DE 2008 A 2015

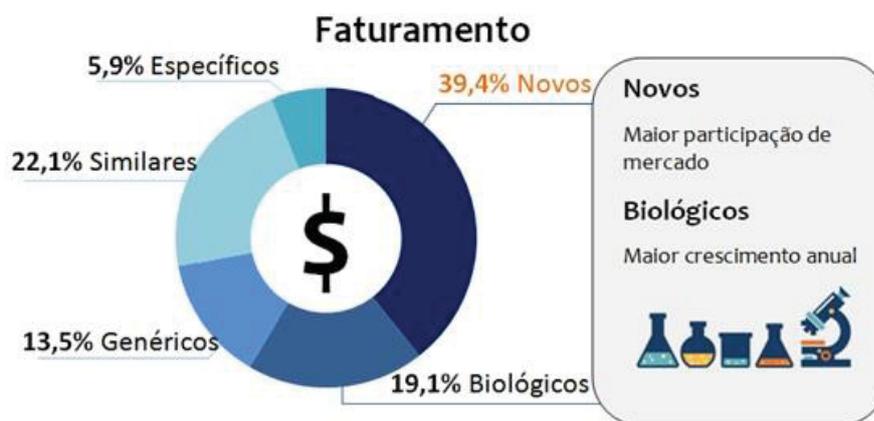


FONTE: DAVID; ANDRELINO; BEGHIN, 2015.

No período de 2010 a 2016, houve crescimento das despesas anuais com imunobiológicos no SUS de 64,7%, passando de R\$ 1,7 bilhão para R\$ 2,8 bilhões. A decisão de incorporação de algumas vacinas no SUS pode ter contribuído significativamente para este aumento (VIEIRA, 2018).

A ANVISA divulgou em 2017 alguns dados sobre a venda de medicamentos por parte da indústria farmacêutica referentes ao ano de 2016. Dentre todos os medicamentos, os medicamentos biológicos foram os que apresentaram maior crescimento em relação ao faturamento e quantidade total comercializada entre 2015 e 2016 (FIGURA 6).

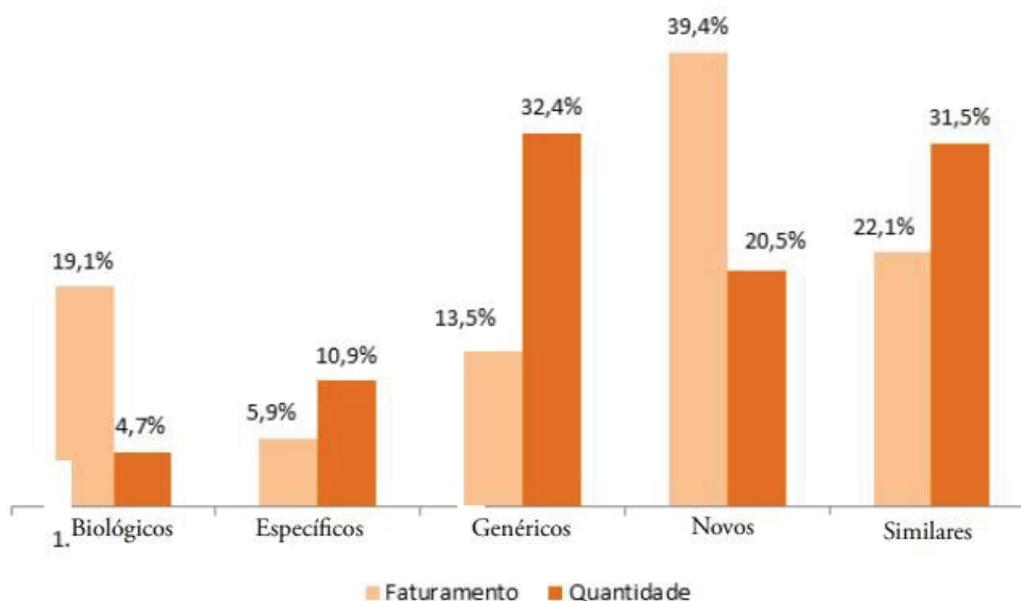
FIGURA 4: FATURAMENTO ANUAL DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA



FONTE: PFARMA, 2017.

Em faturamento, medicamentos novos detêm a maior parte do faturamento, com 39,4% de representatividade advinda da comercialização de 20,5% do total de apresentações do mercado. É notável também a crescente participação dos medicamentos biológicos, com preço praticado médio elevado, somando 19,1% da receita do setor regulado e 4,7% das unidades vendidas (GRÁFICO 2) (ANVISA, 2016).

GRÁFICO 2: PERCENTUAL DO FATURAMENTO E QUANTIDADE DE APRESENTAÇÕES COMERCIALIZADAS EM 2015, POR TIPO DE PRODUTO



FONTE: CMED/ANVISA - Relatório de comercialização enviado pelas empresas, 2017.

Esta ideia concreta de farmacoeconomia, ou seja, o impacto dessa droga em relação ao seu custo-benefício é de extrema importância para o orçamento público.

O alto custo desses medicamentos deve ser considerado, porém seus resultados mostram grande impacto na qualidade de vida dos pacientes, promovendo não somente a melhora física como o bem estar psicossocial (AZULAY-ABULAFIA, 2009).

### 1.11. EDUCAÇÃO DO PACIENTE PARA O USO E O ARMAZENAMENTO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

Compreender a maneira como os pacientes armazenam seus medicamentos biológicos após a dispensação e os fatores envolvidos é um dos elementos-chave do conhecimento necessário para projetar intervenções para melhorar o armazenamento doméstico destes medicamentos.

O manuseio correto de produtos biológicos em todos os momentos é extremamente importante, desde a sua produção até o seu lançamento no mercado. Como as moléculas de proteína retêm suas atividades biológicas e seus perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos somente quando a estrutura protéica de ordem superior é mantida, vários fatores que podem levar a reações imunológicas devem ser evitados (LAPTOŠ; OMERSEL, 2018).

Os pacientes devem seguir as orientações dos fabricantes, como por exemplo, seguir os cuidados com a temperatura ideal, evitar exposição à luz e ao calor, atentar-se ao prazo de validade. É dever do paciente verificar se o medicamento está íntegro antes da sua administração, sem partículas dispersas no líquido, examinar se a viscosidade do produto está adequada, se a turbidez bem como a coloração está apropriada, entre outras características.

Os princípios de boas práticas de armazenamento por parte dos pacientes parecem relativamente simples e estas recomendações tornam-se mais complexas quando os pacientes usam múltiplas prescrições medicamentos com várias recomendações de armazenamento, diferentes datas de validade e esquemas de dosagem (VLIELAND et al., 2016).

A melhoria das práticas de armazenamento de medicamentos pelos pacientes deve levar em conta vários aspectos e ser um engajamento compartilhado

de empresas farmacêuticas, agências reguladoras, médicos, farmacêuticos e pacientes. Promover o armazenamento adequado de medicamentos em casa evita que os medicamentos sejam expostos a condições de armazenamento inadequadas. Um melhor cumprimento das recomendações de armazenamento de medicamentos pode prevenir a perda da qualidade de drogas (WASSERFALLEN et al., 2003).

Há iniciativas recentes que vêm tentando melhorar a realidade da educação do paciente quanto ao armazenamento domiciliar de seu medicamento biológico. O programa do Governo Federal “Cuidados Farmacêuticos” lançado em janeiro de 2018, por exemplo, beneficiará pacientes na orientação e acompanhamento do uso de medicamentos da AR através de consultas farmacêuticas. O objetivo deste programa é a promoção do uso racional de medicamentos biológicos e a farmacovigilância no SUS. Estipulou-se que até o fim de 2018, 10 estados brasileiros deveriam estar inseridos no projeto. A iniciativa tem o objetivo de reduzir riscos e falhas do tratamento, além de diminuir custos das ações em saúde (BRASIL, 2018).

Os pacientes obtêm seus medicamentos biológicos através das farmácias de alto custo, que são gerenciadas pelas Secretarias Estaduais de Saúde. Não estão disponíveis nas unidades básicas de saúde. A solicitação será avaliada com base nos critérios definidos nos PCDTs e, em caso de deferimento, o processo será autorizado para posterior dispensação do medicamento. Para a continuidade do tratamento deverá ser feito o pedido de renovação, a cada três meses (PARANÁ, 2018).

No momento da primeira dispensação de medicamento biológico no SUS, os pacientes geralmente recebem uma atenção farmacêutica especial. Em geral, dentre as informações passadas aos pacientes nas regionais de saúde, estão dados sobre a segurança do medicamento e vários aspectos práticos de seu manuseio. O papel de todos os profissionais de saúde envolvidos nos cuidados de um paciente incluem a educação sobre o correto transporte e armazenamento de seu medicamento. O paciente deve ser informado de que o tempo de transporte da farmácia até sua residência deve ser o menor possível e que o medicamento não deve ser deixado em um veículo por longos períodos.

No início de maio de 2018, o Ministério da Saúde criou um grupo de trabalho para discussão da Política Nacional de Medicamentos Biológicos no âmbito do SUS, pela portaria Nº 1.160 de 3 de maio de 2018. Os principais objetivos foram formular um relatório consolidado com as discussões sobre pesquisa, desenvolvimento, produção, regulação, acesso e monitoramento de medicamentos biológicos fornecidos pelo SUS, além de elaborar uma proposta para a criação da política nacional, uma vez que não há harmonização entre as secretarias estaduais (BRASIL, 2018).

A Política Nacional de Medicamentos baseia-se nos mesmos princípios que orientam o SUS e constitui estratégia fundamental para sua consolidação, uma vez que contribui para viabilizar um dos componentes basilares da assistência à saúde: a cobertura farmacológica. São medicamentos com elevado valor unitário ou, que pela cronicidade do tratamento, se tornam excessivamente caros e muitas vezes inacessíveis. Essa política tem enorme alcance em todas as classes sociais (BRASIL, 2001).

## 1.12. ARTRITE REUMATOIDE

De acordo com Imboden et al. (2008) e com a Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR), a AR afeta cerca de 1% da população adulta mundial. É uma doença inflamatória predominantemente articular mais comum em mulheres de até 50 anos. O componente genético se confirma em muitos casos, mas pode ser desenvolvida sem histórico familiar de AR. A doença, mais comumente, tem início insidioso e curso progressivo, mas início abrupto pode ocorrer. Há diminuição da expectativa e qualidade de vida do paciente.

O acometimento inicial de pequenas articulações, principalmente de mãos e punhos, é o mais frequentemente relatado. Grandes articulações (joelhos, tornozelos, quadris e ombros) são afetadas com a progressão da doença. São sintomas articulares: dor aumento de volume articular, calor, rigidez prolongada (mais intensa durante a manhã). O comprometimento articular é comumente simétrico. Alguns pacientes podem apresentar manifestações sistêmicas como fadiga, febre baixa (até 38° C), anemia e perda de peso. Sintomas sistêmicos são mais comuns em pacientes com fator reumatoide positivo.

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia no SUS (MS, 2014) afirma que os tratamentos farmacológicos são a principal terapia para os pacientes com AR ativa e objetivam induzir a remissão clínica e inibir a progressão de danos articulares estruturais e funcionais. Atualmente, existem cinco classes de medicamentos que apresentam efeitos benéficos: analgésicos, anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), corticosteroides, DMARDS – metotrexato (MTX), sulfassalazina, ciclosporina, hidroxicloroquina, cloroquina e leflunomida – e terapia alvo com agentes biológicos.

Os medicamentos biológicos aprovados pelo Ministério da Saúde para tratamento da AR e seu regime de tratamento são: certolizumabe pegol 400 mg nas semanas 0, 2 e 4, após manter 200 mg a cada 2 semanas ou 400 mg a cada quatro semanas; adalimumabe 40 mg via subcutânea (SC) a cada duas semanas; etanercepte 50 mg via SC uma vez por semana; golimumabe 50 mg via SC uma vez a cada quatro semanas; rituximabe 1000mg via intravenosa (IV) nos dias 0 e 14, após, a cada 6 ou mais meses; tocilizumabe via IV: 8 mg/kg/dose (dose máxima de 800 mg) uma vez a cada quatro semanas; abatacepte 125 mg: via IV - 500 mg (pacientes com menos de 60 kg). 750 mg (entre 60 e 100 kg) e 1.000 mg (acima de 100 kg) nas semanas 0, 2 e 4, após manter a mesma dose uma vez cada quatro semanas. abatacepte 125 mg via SC: 125 mg uma vez por semana; infliximabe via IV 3 mg/kg/dose nas semanas 0, 2, 6, após manter a mesma dose a cada 8 semanas (BRASIL, 2019).

### 1.13. ARTRITE PSORIÁSICA

Segundo Imboden et al. (2008) e com a Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR), APS pertence ao grupo das espondiloartropatias. Caracteriza-se por artrite inflamatória associada a psoríase. A artrite se desenvolve em cerca de 10% dos pacientes com psoríase. Mais frequentemente, a artrite psoriática se desenvolve após ou simultaneamente ao início da psoríase. A APS apresenta componente genético ainda não completamente esclarecido. Estuda-se o desencadeamento por fator infeccioso (estreptococos do grupo A, por exemplo).

São características da doença a entesite, artrite de esqueleto axial, oligoartrite assimétrica de articulações periféricas, dactilite e alterações de pele e

unha. Comprometimento de articulações sacroilíacas, do esqueleto axial e inflamação ocular são menos comuns do que nas outras espondiloartropatias. Há acometimento principalmente de articulações interfalângicas distais, caracterizado por rigidez, inchaço e dor de forma assimétrica. Joelho, quadril e articulações esternoclaviculares também podem ser acometidos. Assim como a evolução da doença, o comprometimento articular é muito variável - monoartrite isolada, poliartrite, artrite destrutiva disseminada. A artrite psoriática afeta a qualidade de vida do paciente e causa limitação física.

De acordo com a SBR, a artrite psoriásica sem tratamento pode evoluir para deformidades irreversíveis. A escolha do tratamento dependerá das estruturas acometidas em cada paciente. O tratamento convencional é feito inicialmente pelo uso AINEs e DMARDS (como o MTX, a sulfassalazina, a leflunomida e a ciclosporina). Nos casos em que não há melhora com ao tratamento convencional e nos casos moderados a graves, o uso dos agentes biológicos pode ser necessário.

Os medicamentos biológicos aprovados pelo Ministério da Saúde para tratamento da APS e seu regime de tratamento são: adalimumabe 40 mg via SC, a cada duas semanas (no máximo duas vezes ao mês); etanercepte 50 mg via SC a cada semana (no máximo quatro vezes/mês); infliximabe 5 mg/kg via IV, nas semanas 0, 2 e 6, e, posteriormente, a cada oito semanas; golimumabe 50 mg via SC, uma vez ao mês, certolizumabe pegol 400 mg nas semanas 0, 2 e 4, após manter 200 mg a cada 2 semanas ou 400 mg a cada quatro semanas; secuquinumabe 150mg ou 300mg, via SC, nas semanas 0, 1, 2 e 3, posteriormente, uma vez a cada quatro semanas (BRASIL, 2018).

#### 1.14. ESPONDILITE ANQUILOSANTE

Ainda conforme Imboden et al. (2008) e com a SBR, a EA é uma espondiloartropatia. Frequentemente, manifesta-se como início insidioso de lombalgia inflamatória. É mais frequente em homens do que em mulheres e surge entre 20 e 40 anos. A doença possui desencadeantes ambientais e forte componente genético – representado, principalmente, pelo gene HLA-B27. O diagnóstico de EA ocorre, em média, nove anos após o início dos sintomas. O atraso pode decorrer do início insidioso dos sintomas e de diagnóstico errôneo de lombalgia mecânica.

A principal manifestação clínica da doença é a lombalgia inflamatória, causada por sacroilítite. A dor é localizada nas regiões lombares inferiores, piora com o repouso, melhora com atividade física e é acompanhada de rigidez matinal. O acometimento de articulações costovertebrais e costochondrais podem causar dificuldade respiratória, por limitar a expansibilidade torácica. Podem estar associadas a doença: artrite periférica, entesite e manifestação ocular (uveíte anterior). Perda de apetite e peso, anemia, fraqueza são sintomas sistêmicos frequentemente apresentados pelo paciente.

Segundo a SBR, o tratamento objetiva o alívio dos sintomas e a melhora da mobilidade da coluna onde estiver diminuída, permitindo ao paciente ter uma vida social e profissional normal. O tratamento engloba uso de medicamentos, fisioterapia, correção postural e exercícios, que devem ser adaptados a cada paciente. Utilizam-se analgésicos para aliviar a dor. Os remédios podem ser sintomáticos como os analgésicos e os relaxantes musculares, ou então modificadores da evolução da doença, como a sulfasalazina e o metotrexato.

Terapias biológicas representam um significativo avanço no tratamento dos portadores de espondilite anquilosante, que não responderam ao tratamento convencional. A terapia biológica consiste em injeções SC ou IV de medicações que combatem a dor, inflamação e as alterações da imunidade.

Os medicamentos biológicos aprovados pelo Ministério da Saúde e seu regime de tratamento para EA são: adalimumabe 40 mg via SC duas vezes ao mês; etanercepte 50 mg via SC quatro vezes ao mês; infliximabe 5 mg/kg por via IV, nas semanas 0, 2, 6 e, depois, a cada dois meses; golimumabe 50 mg via SC uma vez ao mês; certolizumabe pegol 200 mg via SC, dose de indução de 400 mg (duas aplicações de 200 mg nas semanas 0, 2 e 4); após, 200 mg a cada duas semanas ou 400 mg a cada quatro semanas; secuquinumabe 150 mg, por via SC, nas semanas 0, 1, 2 e 3, posteriormente, uma vez a cada quatro semanas (BRASIL, 2019).

## 2 JUSTIFICATIVA

O serviço de Saúde Pública possui um conjunto de procedimentos que envolvem o recebimento, a estocagem/guarda, a segurança contra danos físicos, furtos ou roubos, a conservação, o controle de estoque e a dispensação do medicamento ao paciente. É fundamental que as organizações de saúde estabeleçam e monitorem critérios para assegurar que os medicamentos estejam sendo recebidos, estocados e controlados de maneira eficaz e correta. Sabemos que até o momento da dispensação da medicação do paciente, o serviço de saúde público garante a integridade e qualidade do produto. Todavia, o controle sanitário se encerra no momento da dispensação do medicamento ao paciente. A partir deste ponto, o próprio paciente é o único responsável pela conservação e armazenamento de seu medicamento.

Há poucas evidências científicas de estudos nesta área, especialmente envolvendo a população brasileira.

Acredita-se que se o paciente for bem orientado no momento em que o medicamento é dispensado, fará o armazenamento do produto de maneira adequada a fim de manter a integridade e qualidade do mesmo.

O armazenamento incorreto da medicação poderá resultar em uma resposta terapêutica ineficaz, devido à degradação do produto por estar fora das condições ideais, de acordo com os fabricantes. Além disso, tendo em conta o elevado valor destes medicamentos, existem consequências econômicas que não devem ser ignoradas, além do potencial elevado de efeitos indesejados devido a má conservação do medicamento.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1. OBJETIVO GERAL**

Verificar se em uma amostra o armazenamento domiciliar de medicamentos biológicos dispensados pelo SUS encontrou-se em acordo com as normas especificadas pelos fabricantes.

#### **3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Verificar se em uma amostra algumas variáveis como alimentos, local de armazenamento da medicação no refrigerador, número de pessoas que reside na casa, frequência de abertura da porta do refrigerador, horário de maior frequência no uso do refrigerador, nível socioeconômico, entre outros fatores externos interferiram no correto armazenamento do medicamento biológico.

## 4 METODOLOGIA

### 4.1. TIPO DE PESQUISA

O presente estudo caracterizou-se por ser um estudo prospectivo observacional. Prospectivo, pois acompanhamos a variação da temperatura do refrigerador do participante em seu domicílio por três dias consecutivos. Observacional porque não houve intervenção em nossa amostra, apenas observação dos dados coletados através de termômetros.

### 4.2. POPULAÇÃO DE REFERÊNCIA

A população deste estudo foi constituída por indivíduos acima de 18 anos, sem distinção de sexo e etnia, orientação sexual e identidade de gênero, classes e grupos sociais, entre outras que sejam pertinentes à descrição da população, pois esta distinção não será significativa para a análise ética da pesquisa.

Os participantes deveriam ter o diagnóstico de AR, EA ou APS. Estes, por sua vez, deveriam estar fazendo uso de um medicamento biológico dispensado exclusivamente pelo SUS. Pacientes que obtém estas medicações por outras vias, como por exemplo, clínicas privadas ou outros estabelecimentos de saúde, que não o SUS, não foram elegíveis para nossa pesquisa.

O grau de evolução da doença não impactou neste estudo.

### 4.3. RECRUTAMENTO DOS PARTICIPANTES

Os pacientes foram recrutados no Complexo do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CHC/UFPR), especificamente no ambulatório de Espondiloartrites. O centro de pesquisa clínica Edumed – Educação em Saúde S/S Ltda foi nosso parceiro para o fornecimento de banco de dados da população deste trabalho e, portanto, fonte de recrutamento de pacientes.

A coleta da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), dos dados dos participantes e questionários ocorreu em dias previamente agendados entre o participante e a equipe de pesquisa e obedeceu aos critérios de elegibilidade deste protocolo.

#### 4.4. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

##### 4.4.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- 1) Evidência de termo de consentimento livre e esclarecido, pessoalmente assinado e datado, indicando que o participante (ou representante legal) foi informado de todos os aspectos pertinentes ao estudo;
- 2) Ter o diagnóstico comprovado de artrite reumatoide, espondilite anquilosante ou artrite psoriásica;
- 3) Estar em uso de medicamento biológico para tratar sua enfermidade;
- 4) Os sujeitos devem estar dispostos e serem capazes de realizar os procedimentos do estudo.

##### 4.4.2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- 1) Pacientes que não estão dispostos ou não concordarem em utilizar o termômetro que será disponibilizado pela equipe de pesquisa para registrar a variação de temperatura de seu refrigerador;
- 2) Pacientes que não possuem diagnóstico confirmado de artrite reumatoide, espondilite anquilosante ou artrite psoríase;
- 3) Pacientes que mesmo tendo o diagnóstico de artrite reumatoide, espondilite anquilosante ou artrite psoríase não utilizam medicamento biológico.

#### 4.5. INSTRUMENTOS DA COLETA DE DADOS

Um TCLE (APÊNDICE 1) foi fornecido ao participante desta pesquisa, o qual foi assinado e datado em duas vias originais, uma das quais foi entregue ao participante e outra ficou aos cuidados do investigador principal, após o participante ter todas as suas dúvidas esclarecidas em tempo hábil e estar disposto a participar.

Uma ficha cadastral (APÊNDICE 2) foi fornecida ao participante, para coletar dados como endereço e telefones de contato.

Um questionário referente aos dados socioeconômicos do participante (APÊNDICE 3) foi aplicado, com o objetivo de verificar se algum fator relacionado ao

seu nível socioeconômico poderia interferir em algum ponto referente ao correto armazenamento do medicamento.

Um questionário desenvolvido pela nossa equipe referente à armazenagem domiciliar de medicamentos biológicos utilizados em doenças reumáticas em pacientes do SUS (APÊNDICE 4) foi aplicado pela equipe ao participante da pesquisa. O objetivo deste questionário foi verificar dados sobre o número de pessoas que residem na casa do paciente, bem como alguns dados de seu refrigerador e também sobre como está sendo feito o armazenamento da medicação biológica.

Um termômetro digital validado foi entregue aos participantes. O termômetro digital validado utilizado foi o **TagTemp Stick Novus®** com formato *Universal Serial Bus* (USB) (ANEXO 1). Um gráfico de variação da temperatura foi gerado automaticamente pelo termômetro. O TagTemp Stick® é um pequeno (78 x 23 x 10 mm) registrador eletrônico (*data logger*) de temperatura validado compacto e robusto que dispensa uso de cabos para sua configuração e coleta de dados. Conecta diretamente à interface USB de computadores Windows para comunicação com o **LogChartII**, o software de configuração e análise de dados para os *data loggers* da família TagTemp. Possui um sensor de temperatura interno de grande exatidão. A faixa de medida de temperatura varia de  $-20,0\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $70,0\text{ }^{\circ}\text{C}$  e possui capacidade de memória de 32.000 (32 k) registros (NOVUS, 2019).

#### 4.6. CARACTERIZAÇÃO DA ORGANIZAÇÃO

Os dados coletados para o presente trabalho foram obtidos através de buscas bibliográficas em revistas e periódicos científicos nacionais e internacionais, em livros e na legislação sanitária brasileira e internacional.

Foi realizada uma revisão das informações disponíveis de estabilidade de medicamentos biológicos termolábeis, disponíveis no SUS e que são dispensados para os pacientes portadores de AR, EA ou APS, a respeito das condições de armazenamento recomendadas nas bulas dos produtos.

Além do mais, foram coletados dados das variações de temperatura registradas no refrigerador no domicílio do participante, no qual este armazena seu medicamento biológico, durante três dias consecutivos através do termômetro digital *TagTemp Stick Novus®*. O termômetro foi posicionado perto do medicamento

biológico do paciente, próximo ao local onde este armazenou seu medicamento biológico, em sua residência, em cima ou ao lado da caixa da medicação, dependendo da disponibilidade de espaço no refrigerador do paciente. A temperatura foi medida continuamente por três dias consecutivos, a cada 30 segundos. O termômetro fez a leitura automaticamente, portanto não houve necessidade do participante fazer qualquer ação com o dispositivo. As informações obtidas pelo termômetro digital foram processadas e armazenadas através de um *software* disponibilizado pelo fabricante do dispositivo. Ao final dos três dias, o aparelho foi então parado e retirado do refrigerador do participante da pesquisa por algum membro da equipe de pesquisa. Uma análise das variações de temperatura registradas no termômetro digital em formato de gráfico foi realizada pela equipe e por um estatístico.

#### 4.7. ANÁLISES ESTATÍSTICAS

As análises estatísticas realizadas através dos dados obtidos pelo termômetro *TagTemp Stick Novus®* foram as seguintes: para descrição de variáveis quantitativas foram consideradas as estatísticas de média, mediana, valores mínimo e máximo, 1º e 3º quartis e desvio padrão. Para descrição de variáveis qualitativas foram considerados frequências e percentuais. Para avaliação a associação entre excursão de temperatura com o número de pessoas na residência foi considerado o teste não paramétrico de Mann-Whitney. Para avaliação da associação entre excursão de temperatura com a idade do paciente foi considerado o teste t de Student para amostras independentes. A avaliação da associação entre variáveis qualitativas foi realizada considerando-se os testes Qui-Quadrado e Exato de Fisher. Valores de  $p < 0,05$  indicaram significância estatística.

#### 4.8. PROCEDIMENTO DA COLETA DE DADOS

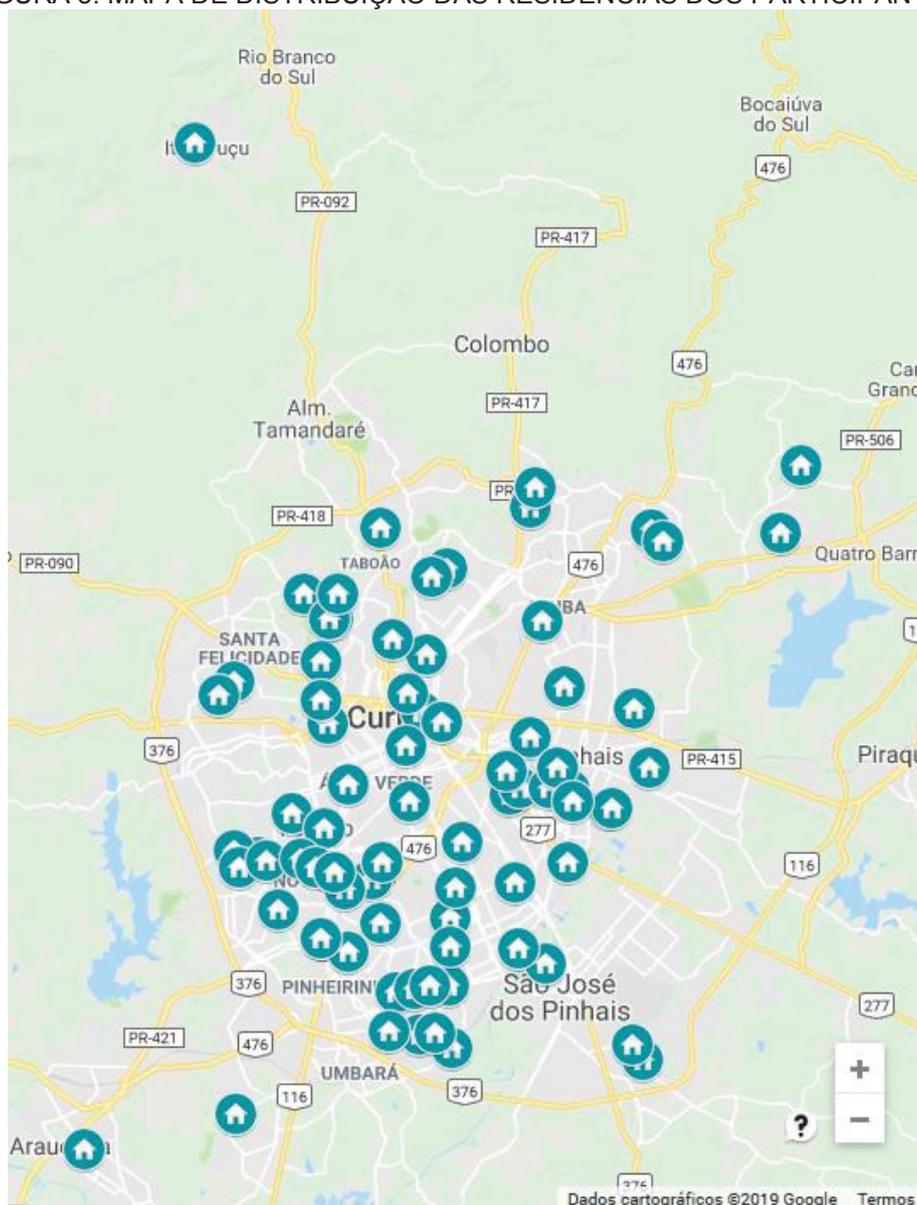
Inicialmente, foi explicada aos indivíduos selecionados a relevância do estudo clínico e, em seguida, os pacientes foram convidados a participar. Depois, foi realizado um agendamento entre os pesquisadores e os participantes para a implantação e retirada do termômetro na geladeira da residência do participante. A

comunicação com os participantes foi feita através de contato telefônico, mensagens eletrônicas através de aplicativos de celular ou presencialmente. Já na residência do participante, foi aplicado o TCLE e foram coletadas informações adicionais através de questionários sobre o nível socioeconômico do participante e seus hábitos quanto ao armazenamento domiciliar de medicamentos. Os termômetros TagTemp Stick Novus® foram inseridos na geladeira do participante pela equipe de pesquisa próximo ao local onde se encontrava o medicamento biológico (em cima ou ao lado da medicação, conforme o espaço disponível no refrigerador do participante). O participante e seus familiares, se disponíveis naquele momento, foram orientados a manter sua rotina familiar normal quanto ao uso de sua geladeira e não haveria necessidade de realizar qualquer ação com o termômetro. Assim, foram coletados dados das variações de temperatura do refrigerador do participante em seu domicílio, no qual este armazena seu medicamento biológico, durante três dias consecutivos, a cada 30 segundos. Ao final do terceiro dia, o termômetro foi retirado e os dados da variação de temperatura foram gerados, através do software LogChartII®. O tempo total de medição foi o período entre a primeira e a última medição de temperatura. O período de tempo foi programado pela equipe através do software do termômetro. Os participantes foram orientados a não realizar qualquer ação com o termômetro e a manter sua rotina familiar normal quanto ao uso de sua geladeira.

Para que um caso fosse considerado uma excursão de temperatura, deveria haver uma única medida de temperatura fora da faixa ideal de armazenamento, que deveria ser entre 2 e 8 °C. Foram considerados casos com temperatura negativa aqueles que tiveram pelo menos uma avaliação, no período de acompanhamento, com temperatura negativa.

O período de coleta de dados foi de agosto de 2017 a março de 2019 (FIGURA 7).

FIGURA 5: MAPA DE DISTRIBUIÇÃO DAS RESIDÊNCIAS DOS PARTICIPANTES



Fonte: O autor (2019).

#### 4.9. ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS

Este projeto de pesquisa, bem como o TCLE e os questionários aplicados aos participantes, além da ficha cadastral, foi submetido e recebeu parecer favorável do Comitê Ética em Pesquisa (CEP) em Seres Humanos do CHC/UFPR. O número do certificado de apresentação para apreciação ética (CAAE) deste projeto via sistema Plataforma Brasil é 66073817.0.0000.0096 (ANEXO 2).

#### 4.10. FONTES DE FINANCIAMENTO

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

Além do mais, este projeto é de incentivo científico e financeiro do investigador principal, Prof. Dr. Valderilio Feijó Azevedo, responsável técnico pela instituição Edumed – Educação em Saúde S/S Ltda.

## 5 RESULTADOS / ANÁLISE DOS DADOS

A análise e interpretação dos dados coletados é apresentada em três partes: a primeira parte refere-se ao perfil dos entrevistados, a segunda aos resultados das avaliações das competências do objetivo geral e a terceira parte trata das competências dos objetivos específicos.

A seguir são apresentados os resultados identificados a partir da aplicação dos instrumentos de pesquisa do presente trabalho

### 5.1. PERFIL DOS ENTREVISTADOS

Inicialmente foram selecionados 131 pacientes.

Destes: 50 pacientes foram excluídos, sendo 10 por não armazenarem o medicamento biológico em seu domicílio; 8 pacientes por não fazerem mais uso de medicamento biológico; 8 pacientes por residirem em região de difícil acesso; 14 pacientes por dificuldade na comunicação; 10 pacientes por desistência posterior à aceitação.

81 pacientes atenderem aos critérios de elegibilidade e entraram para esta análise (TABELA 3). Foram incluídos 39 (48,14%) homens e 42 (51,85%) mulheres. A média de idade para homens foi de 48,38 anos e para mulheres foi de 54,10. A média do tempo de diagnósticos (confirmado) foi de 9,38 anos para homens e 12,74 para mulheres. Em relação às doenças, 7 (8,6%) homens e 4 (4,9%) mulheres tinham Artrite Psoriásica; 4 (4,9%) homens e 21 (25,9%) mulheres tinham Artrite Reumatóide; 28 (35%) homens e 17 (21%) mulheres tinham Espondilite Anquilosante.

TABELA 3: PERFIL DOS PARTICIPANTES DA AMOSTRA

<b>Dados</b>	<b>Homens</b>	<b>Mulheres</b>
Número	39	42
Média de idade (anos)	48,38	54,10
Média do tempo de diagnóstico (anos)	9,38	12,74
Pacientes de Artrite Psoriásica	7	4
Pacientes de Artrite Reumatóide	4	21
Pacientes de Espondilite Anquilosante	28	17

FONTE: O autor (2019).

Na TABELA 4 é apresentada a distribuição dos medicamentos usados pelos pacientes considerados no estudo. Um caso não teve informação. Do total de 81 pacientes, 29 (35,8%) usavam Adalimumabe, 39 (48,15%) estavam em uso de Etanercepte, 4 (4,94%) aplicavam Golimumabe, nenhum paciente estava em uso de Rituximabe, 2 (2,47%) usavam Secuquinumabe, 2 (2,47%) estavam utilizando Certolizumabe Pegol, 4 (4,94%) estavam com Infliximabe, 1 (1,23%) estava utilizando Abatacepte.

TABELA 4: RELAÇÃO DE MEDICAMENTO USADO

<b>Medicamento</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
0: Adalimumabe	29	35,80%
1: Etanercepte	39	48,15%
2: Golimumabe	4	4,94%
3: Rituximabe	0	0,00%
4: Secuquinumabe	2	2,47%
5: Certolizumabe pegol	2	2,47%
6: Infliximabe	4	4,94%
7: Abatacepte	1	1,23%
Total	81	100,0%

## 5.2. AVALIAÇÃO DAS COMPETÊNCIAS DO OBJETIVO GERAL

Através deste projeto, tivemos a oportunidade de identificar a realidade do paciente e sua aderência frente às diretrizes do armazenamento domiciliar de seu medicamento biológico.

Dos 81 pacientes (TABELA 5), 67 (82,71%) dos participantes tiveram uma excursão de temperatura. Os outros 14 (17,29%) dos participantes não tiveram excursão de temperatura. 10 (12,3%) tiveram ao menos uma temperatura negativa medida no período de acompanhamento; entre os casos que houve temperatura negativa, considerou-se a média das temperaturas negativas de cada um deles. A média destas médias foi de -0,68 °C. A temperatura máxima observada entre todos os pacientes foi de 15,5 °C; Já a temperatura mínima observada foi de -4,4 °C; A temperatura média observada entre todos os pacientes foi de 5,6 °C; 52 pacientes (64,2%) apresentaram temperatura acima de 8°C; 23 pacientes (28,4%) apresentaram temperatura abaixo de 2°C. A média de tempo dos pacientes que tiveram registro de temperatura inadequada foi de 8 horas e 31 minutos.

TABELA 5: DADOS DE PROPORÇÃO DE PACIENTES E AS MEDIDAS DAS TEMPERATURAS

Total de pacientes	Pacientes que tiveram excursão de T	Paciente que tiveram pelo menos uma medida de T negativa	T máxima medida	T mínima medida	Média de T de todos os pacientes	Pacientes que tiveram registro de T > 8°C	Pacientes que tiveram registro T < 2°C
81 (100%)	67 (82,71%)	10 (12,3%)	15,5	-4,4	5,6	52 (64,2%)	23 (28,4%)

\* Todas as temperaturas estão expressas em graus Celsius;

\* Onde se lê “T”, leia-se “temperatura”.

A temperatura média, de acordo com subgrupos classificados pelo local de armazenamento na geladeira, foi avaliada (TABELA 6). Os locais 6 e 7 tiveram uma temperatura média acima da recomendada pelos fabricantes.

TABELA 6: TEMPERATURA MÉDIA DE ACORDO COM SUBGRUPOS POR LOCAL DE ARMAZENAMENTO DENTRO DO REFRIGERADOR

Local	Amostra (n = 81)	T média (° C)	Desvio Padrão
0: Prateleira/gaveta logo abaixo do freezer (compartimentos extra frios)	10	5,6	3,0
1: Prateleiras: fundos, próximo à parede	26	4,8	2,4
2: Prateleiras: parte da frente	20	5,8	3,6
3: Prateleiras: lateral, próximo à parede	12	5,6	2,2
4: Prateleira/gaveta acima da gaveta (parte de baixo de seu refrigerador – tampa da gaveta de legumes)	8	6,7	2,9
5: Porta da geladeira	3	6,1	1,4
6: No dispenser de latas, se houver, na porta	1	9,0	---**
7: No dispenser de latas, se houver, abaixo do freezer	1	9,1	---**

NOTA: (\*) Onde se lê “T”, leia-se “temperatura”;

(\*\*) Em função de ter sido observado apenas um caso, o teste estatístico foi é aplicável.

### 5.3. AVALIAÇÃO DAS COMPETÊNCIAS DOS OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Quanto às características do armazenamento, 51 (63%) participantes tinham refrigerador que não possuíam sistema de alarme que dispara ao deixar a porta aberta por tempo prolongado.

67 (82,7%) participantes afirmaram não ter mais de um refrigerador em casa. 76 (93,8%) armazenam alimento no mesmo refrigerador em que mantém seu medicamento biológico. 41 (50,6%) participantes não armazenaram alimentos no mesmo compartimento, já 40 (49,4%) afirmaram que armazenam o medicamento junto com alimentos.

30 (37%) participantes afirmaram armazenar alimentos ainda quentes em suas geladeiras, enquanto que 51 (63%) garantiram que esperam o alimento estar resfriado para então armazená-lo.

Todos os participantes moravam em residências localizadas em zona urbana (100%). 65 (80,2%) residiam em casa própria, 15 (18,6%) moravam de aluguel e 1 (1,2%) morava em uma casa cedida.

Quanto ao trabalho, 8 (9,8%) participades eram do lar, 11 (13,6%) estavam sem remuneração, 25 (31,8%) eram aposentados, 1 (1,2%) era voluntário, 34 (42%) trabalhavam e 2 (2,5%) não souberam se enquadrar nas opções descritas.

Em todos os casos foram associadas as variáveis de interesse com uma excursão de temperatura, ou seja, houve pelo menos uma medida de temperatura fora da faixa de 2 a 8 °C. Já casos sem excursão de temperatura foram os casos que em todos os momentos avaliados a temperatura esteve entre 2 e 8 °C.

Em relação ao número de pessoas na casa (TABELA 7), testou-se a hipótese nula de mesmo número de moradores em residências de quem não ficou todo tempo com excursão de temperatura e em residências de quem ficou pelo menos um momento com excursão de temperatura versus a hipótese alternativa de números diferentes. Não houve diferença estatística com relação ao número de pessoas na casa.

TABELA 7: RELAÇÃO DO NÚMERO DE MORADORES COM A CONDIÇÃO DE EXCURSÃO DA TEMPERATURA

Excursão de temp.	n	Média	Mínimo	1º quartil	Mediana	3º quartil	Máximo	Desvio Pad	Valor de p*
Com	67	2,8	1	2	3	3	6	1,1	0,891
Sem	14	3,1	1	2	2,5	4,75	7	1,8	

NOTA: (\*) Teste não paramétrico de Mann-Whitney;  $p < 0,05$ .

Na relação de excursão de temperatura estar relacionada com a idade (TABELA 8) do paciente, testou-se a hipótese nula de média de idade do paciente em casos com excursão de temperatura igual à média de idade do paciente em

casos sem excursão de temperatura versus a hipótese alternativa de médias diferentes. Não se encontrou diferença estatística em relação à idade.

TABELA 8: RELAÇÃO DE IDADE DO PARTICIPANTE COM A CONDIÇÃO DE EXCURSÃO DE TEMPERATURA

Excursão de temp.	n	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desv Pad	Valor de p*
Com	67	51,2	51	26	84	13,7	0,860
Sem	14	51,9	54,5	20	67	12,9	

NOTA: (\*) Teste t de Student para amostras independentes;  $p < 0,05$ .

Já considerando a associação entre idade e sexo dos moradores (TABELA 9) com a condição de excursão de temperatura, para cada combinação de sexo e faixa etária, testou-se a hipótese nula de inexistência de associação entre a presença na residência de pessoas com este perfil e a condição de excursão de temperatura versus a hipótese alternativa de existência de associação. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes em relação à idade e ao sexo dos moradores da casa.

TABELA 9: ASSOCIAÇÃO ENTRE A IDADE E SEXO DOS MORADORES COM A CONDIÇÃO DE EXCURSÃO DE TEMPERATURA

Sexo / faixa etária	Presença na residência		Excursão de temperatura		Total	Valor de p*
			Com	Sem		
Mulheres 0-14	Sem	n	57	12	69	1,000
		%	82,6%	17,4%		
	Com	n	10	2	12	
		%	83,3%	16,7%		
Mulheres 14-64	Sem	n	11	2	13	1,000
		%	84,6%	15,4%		
	Com	n	56	12	68	
		%	82,4%	17,6%		
Mulheres >64	Sem	n	56	12	68	1,000
		%	82,4%	17,6%		
	Com	n	11	2	13	
		%	84,6%	15,4%		
Homens 0-14	Sem	n	51	12	63	0,724
		%	81,0%	19,0%		
	Com	n	16	2	18	
		%	88,9%	11,1%		
Homens 14-64	Sem	n	15	4	19	0,730
		%	78,9%	21,1%		
	Com	n	52	10	62	
		%	83,9%	16,1%		
Homens >64	Sem	n	56	10	66	0,280
		%	84,8%	15,2%		
	Com	n	11	4	15	
		%	73,3%	26,7%		

NOTA: (\*) Teste Exato de Fisher;  $p < 0,05$ .

No que diz respeito ao modelo de refrigerador (TABELA 10), para cada característica do refrigerador, testou-se a hipótese nula de inexistência de associação entre a presença de refrigerador com a particular característica e a condição de excursão de temperatura versus a hipótese alternativa de existência de associação. Não houve diferença estatística significativa em relação a este parâmetro.

TABELA 10: ASSOCIAÇÃO ENTRE O MODELO DO REFRIGERADOR E A CONDIÇÃO DE EXCURSÃO DE TEMPERATURA

Característica do refrigerador			Excursão de temperatura		Total	Valor de p*
			Com	Sem		
Duplex	Não	n	46	11	57	0,722
		%	80,7%	19,3%		
	Sim	n	16	2	18	
		%	88,9%	11,1%		
Frost-free	Não	n	52	10	62	0,687
		%	83,9%	16,1%		
	Sim	n	10	3	13	
		%	76,9%	23,1%		
Alarme	Não	n	24	5	29	1,000
		%	82,8%	17,2%		
	Sim	n	43	9	52	
		%	82,7%	17,3%		

NOTA: (\*) Teste Exato de Fisher;  $p < 0,05$ .

No que concerne à associação entre o horário de maior uso do refrigerador *versus* uma excursão de temperatura (TABELA 11), para cada combinação de sexo e faixa etária, testou-se a hipótese nula de inexistência de associação entre a presença na residência de pessoas com este perfil e a condição de excursão de temperatura versus a hipótese alternativa de existência de associação. Não houve diferença estatística.

TABELA 11: ASSOCIAÇÃO ENTRE O HORÁRIO DE USO DO REFRIGERADOR COM A CONDIÇÃO DE EXCURSÃO DE TEMPERATURA

Horário de uso	Usa frequência		Excursão de temperatura		Total	Valor de p*
			Com	Sem		
6 a 10 h	Não	n	11	1	12	0,677
		%	91,7%	8,3%		
	Sim	n	50	10	60	
		%	83,3%	16,7%		
10 a 14 h	Não	n	30	5	35	1,000
		%	85,7%	14,3%		
	Sim	n	31	6	37	
		%	83,8%	16,2%		
14 a 18 h	Não	n	3	0	3	1,000
		%	100,0%	0,0%		
	Sim	n	58	11	69	
		%	84,1%	15,9%		
18 a 22 h	Não	n	38	6	44	0,740
		%	86,4%	13,6%		
	Sim	n	23	5	28	
		%	82,1%	17,9%		
22 a 6 h	Não	n	2	0	2	1,000
		%	100,0%	0,0%		
	Sim	n	59	11	70	
		%	84,3%	15,7%		

NOTA: (\*) Teste Exato de Fisher;  $p < 0,05$ .

Sobre a avaliação da associação do armazenamento de alimentos no mesmo refrigerador em que se armazenam alimentos *versus* excursão de temperatura (TABELA 12), testou-se a hipótese nula de que a probabilidade de excursão de temperatura em casos que armazenam alimentos no mesmo refrigerador é igual à probabilidade de excursão de temperatura em casos que não armazenam alimentos no mesmo refrigerador *versus* a hipótese alternativa de probabilidades diferentes. Não encontramos diferenças estatísticas.

TABELA 12: ASSOCIAÇÃO DO ARMAZENAMENTO DE ALIMENTOS NO MESMO REFRIGERADOR COM A CONDIÇÃO DE EXCURSÃO DE TEMPERATURA

Armazena alimentos no mesmo refrigerador		Excursão de temperatura		Total	Valor de p*
		Com	Sem		
Não	n	62	14	76	0,581
	%	81,6%	18,4%		
Sim	n	5	0	5	
	%	100,0%	0,0%		

NOTA: (\*) Teste Exato de Fisher;  $p < 0,05$ .

Em relação a avaliação da associação de falta de luz com condição de excursão de temperatura (TABELA 13), testou-se a hipótese nula de que a probabilidade de excursão de temperatura em casos que houve falta de luz é igual à

probabilidade de excursão de temperatura em casos que não houve falta de luz versus a hipótese alternativa de probabilidades diferentes. Não houve diferença estatística. Não foi observado queda de energia durante o período da coleta de dados. Na tabela abaixo são apresentados os resultados obtidos no estudo, bem como o valor de p do teste estatístico.

TABELA 13: ASSOCIAÇÃO DA FALTA DE LUZ COM A CONDIÇÃO DE EXCURSÃO DA TEMPERATURA

Já faltou luz		Excursão de temperatura		Total	Valor de p*
		Com	Sem		
Não	n	46	11	57	0,539
	%	80,7%	19,3%		
Sim	n	21	3	24	
	%	87,5%	12,5%		

NOTA: (\*) Teste Exato de Fisher;  $p < 0,05$ .

Na TABELA 14 são apresentados os resultados obtidos no estudo em relação a avaliação da associação da renda familiar mensal com a condição de excursão de temperatura. Percebe-se que este fator não impactou na excursão de temperatura, sendo identificada uma excursão em pacientes com maior renda.

TABELA 14: ASSOCIAÇÃO DA RENDA FAMILIAR MENSAL COM A CONDIÇÃO DE EXCURSÃO DA TEMPERATURA

Renda familiar mensal		Excursão de temperatura		Total
		Com	Sem	
0: Nenhuma renda	n	0	1	1
	%	0,0%	100,0%	
1: Até 1 salário mínimo (até R\$ 937,00)	n	6	1	7
	%	85,7%	14,3%	
2: De 1 a 3 salários mínimos (de R\$ 937,01 até R\$ 2.811,00)	n	31	5	36
	%	86,1%	13,9%	
3: De 3 a 6 salários mínimos (de R\$ 2.811,01 até R\$ 5.622,00)	n	13	3	16
	%	81,3%	18,8%	
4: De 6 a 9 salários mínimos (de R\$ 5.622,01 até R\$ 8.433,00)	n	5	1	6
	%	83,3%	16,7%	
5: De 9 a 12 salários mínimos (de R\$ 8.433,01 até R\$ 11.244,00)	n	1	2	3
	%	33,3%	66,7%	
6: De 12 a 15 salários mínimos (de R\$ 11.244,01 até R\$ 14.055,00)	n	3	0	3
	%	100,0%	0,0%	
7: Mais de 15 salários mínimos (mais de R\$ 14.055,01)	n	8	1	9
	%	88,9%	11,1%	

Para aplicação do teste estatístico foram agrupadas as classes 0 e 1 e as classes 5 e 6. Assim testou-se a hipótese nula de independência entre renda familiar mensal e condição de excursão de temperatura versus a hipótese alternativa de dependência (TABELA 15). Não foram encontradas diferenças

estatísticas. Na tabela abaixo são apresentados os resultados do estudo, bem como o valor de p do teste estatístico.

TABELA 15: ASSOCIAÇÃO DA RENDA FAMILIAR MENSAL COM A CONDIÇÃO DE EXCURSÃO DA TEMPERATURA VERSUS DEPENDÊNCIA

Renda familiar mensal	Excursão de temperatura		Total
	Com	Sem	
0 e 1: Até 1 salário mínimo (até R\$ 937,00)	n 6 75,0%	n 2 25,0%	8
2: De 1 a 3 salários mínimos (de R\$ 937,01 até R\$ 2.811,00)	n 31 86,1%	n 5 13,9%	36
3: De 3 a 6 salários mínimos (de R\$ 2.811,01 até R\$ 5.622,00)	n 13 81,3%	n 3 18,8%	16
4: De 6 a 9 salários mínimos (de R\$ 5.622,01 até R\$ 8.433,00)	n 5 83,3%	n 1 16,7%	6
5 e 6: De 9 a 15 salários mínimos (de R\$ 8.433,01 até R\$ 14.055,00)	n 4 66,7%	n 2 33,3%	6
7: Mais de 15 salários mínimos (mais de R\$ 14.055,01)	n 8 88,9%	n 1 11,1%	9

NOTA: Valor de p: 0,853 (Teste Qui-Quadrado; p <0,05).

Na TABELA 16 é apresentada a associação do tipo de medicação usada com a condição de excursão de temperatura. Percebe-se que não há diferenças importantes referente ao medicamento utilizado.

TABELA 16: ASSOCIAÇÃO DO TIPO DE MEDICAMENTO USADO COM A CONDIÇÃO DE EXCURSÃO DE TEMPERATURA

Tipo de Medicamento	Excursão de temperatura		Total
	Com	Sem	
0: Adalimumabe	n 24 82,8%	n 5 17,2%	29
1: Etanercepte	n 31 79,5%	n 8 20,5%	39
2: Golimumabe	n 4 100,0%	n 0 0,0%	4
3: Rituximabe	n 0 ---	n 0 ---	0
4: Secuquinumabe	n 2 100,0%	n 0 0,0%	2
5: Certolizumabe pegol	n 2 100,0%	n 0 0,0%	2
6: Infliximabe	n 4 100,0%	n 0 0,0%	4
7: Abatacepte	n 0 ---	n 0 ---	0

Para avaliação da associação do grau de escolaridade (TABELA 17) com a condição de excursão de temperatura, testou-se a hipótese nula de independência entre o grau de escolaridade e a condição de excursão de temperatura versus a

hipótese alternativa de dependência. Não foram encontradas diferenças estatísticas. Na tabela abaixo são apresentados os resultados obtidos no estudo, bem como o valor de p do teste estatístico, o qual não foi estatisticamente significativo.

TABELA 17: AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO DO GRAU DE ESCOLARIDADE COM A CONDIÇÃO DE EXCURSÃO DE TEMPERATURA

Grau de escolaridade		Excursão de temperatura		Total
		Com	Com	
Analfabeto, fund incompleto ou fund. completo	n	19	3	22
	%	86,4%	13,6%	
Ensino médio incompleto ou completo	n	29	4	33
	%	87,9%	12,1%	
Superior médio incompleto ou completo	n	14	5	19
	%	73,7%	26,3%	
Pós-graduado, mestrado, doutorado ou pós-doutorado	n	5	2	7
	%	71,4%	28,6%	

NOTA: Valor de p: 0,470 (Teste Qui-Quadrado; p <0,05).

Para avaliação da associação da orientação (TABELA 18) ao paciente com a condição de excursão de temperatura, testou-se a hipótese nula de independência entre quem fez a orientação e a condição de excursão de temperatura versus a hipótese alternativa de dependência. Não houve diferença estatística. Na tabela abaixo são apresentados os resultados obtidos no estudo, bem como o valor de p do teste estatístico. Valor de p não teve significância estatística.

TABELA 18: ASSOCIAÇÃO DA ORIENTAÇÃO AO PACIENTE COM A CONDIÇÃO DE EXCURSÃO DE TEMPERATURA

Quem orientou		Excursão de temperatura		Total
		Com	Com	
Médico	n	9	2	11
	%	81,8%	18,2%	
Profissional de Saúde (não médico)	n	16	3	19
	%	84,2%	15,8%	
Laboratório	n	34	8	42
	%	81,0%	19,0%	

NOTA: Valor de p: 0,954 (Teste Qui-Quadrado; p <0,05); Houve 1 caso com indicação de "outro", sendo que este caso teve excursão de temperatura.

Sobre a associação feita entre o local do armazenamento da medicação na geladeira com a condição de excursão de temperatura (TABELA 19), para cada um dos locais de armazenamento, testou-se a hipótese nula de que a probabilidade de haver excursão de temperatura é igual a probabilidade de não haver excursão de temperatura versus a hipótese alternativa de probabilidade de excursão de temperatura maior do que a probabilidade de não excursão de temperatura. Notou-

se que há maior chance de ocorrência de excursão de temperatura, com relevância estatística ( $p < 0.05$ ), em alguns locais da geladeira.

TABELA 19: ASSOCIAÇÃO DO LOCAL DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO BIOLÓGICO NA GELADEIRA COM A CONDIÇÃO DE EXCURSÃO DE TEMPERATURA

Local de armazenamento na geladeira	Excursão de temperatura		Total	Valor de p
	Com	Sem		
0 - Prateleira/gaveta logo abaixo do freezer (compart. extra frios)	n 9 % 90,0%	n 1 % 10,0%	10	0,011*
1 - Prateleiras: fundos, próximo à parede	n 19 % 73,1%	n 7 % 26,9%	26	0,014*
2 - Prateleiras: parte da frente	n 18 % 90,0%	n 2 % 10,0%	20	<0,001*
3 - Prateleiras: lateral, próximo à parede	n 10 % 83,3%	n 2 % 16,7%	12	0,019*
4 - Prateleira/gaveta acima da gaveta (parte de baixo de seu refrigerador – tampa da gaveta de legumes)	n 7 % 87,5%	n 1 % 12,5%	8	0,035*
5 - Porta da geladeira	n 2 % 66,7%	n 1 % 33,3%	3	0,500
6 - No dispenser de latas, se houver, na porta	n 1 % 100,0%	n 0 % 0,0%	1	---**
7 - No dispenser de latas, se houver, abaixo do freezer	n 1 % 100,0%	n 0 % 0,0%	1	---**

NOTA: (\*) Significância estatística;

(\*\*) Nos locais 6 e 7, em função de ter sido observado apenas em um caso, o teste estatístico não foi aplicável.

Na análise a seguir não foram considerados os locais 6 e 7. Assim, testou-se a hipótese nula de mesma probabilidade de excursão de temperatura nos diferentes locais (1 a 5) versus a hipótese alternativa de pelo menos um dos locais com probabilidade de excursão diferente dos demais. O resultado do teste indicou a não rejeição da hipótese nula ( $p=0,639$ )

Para a avaliação da associação do local de armazenamento na geladeira com temperaturas negativas (TABELA 20), foram considerados casos com temperatura negativa aqueles que tiveram pelo menos uma avaliação, no período de acompanhamento, com temperatura negativa.

Para cada um dos locais de armazenamento, testou-se a hipótese nula de que a probabilidade de haver temperatura não negativa é igual à probabilidade de não haver temperatura não negativa versus a hipótese alternativa de probabilidade de temperatura não negativa maior do que a probabilidade de não haver temperatura não negativa. Notou-se que há maior chance de ocorrência de

temperaturas negativas, com relevância estatística ( $p < 0.05$ ), em alguns locais da geladeira.

TABELA 20: ASSOCIAÇÃO DO LOCAL DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO BIOLÓGICO NA GELADEIRA COM A CONDIÇÃO DE TEMPERATURA NEGATIVA

Local de armazenamento na geladeira		Temperatura negativa		Total	Valor de p
		Não	Sim		
0 - Prateleira/gaveta logo abaixo do freezer (compart. extra frios)	n %	8 80,0%	2 20,0%	10	0,055
1 - Prateleiras: fundos, próximo à parede	n %	23 88,5%	3 11,5%	26	<0,001*
2 - Prateleiras: parte da frente	n %	17 85,0%	3 15,0%	20	0,001*
3 - Prateleiras: lateral, próximo à parede	n %	11 91,7%	1 8,3%	12	0,003*
4 - Prateleira/gaveta acima da gaveta (parte de baixo de seu refrigerador – tampa da gaveta de legumes)	n %	7 87,5%	1 12,5%	8	0,035*
5 - Porta da geladeira	n %	3 100,0%	0 0,0%	3	0,125
6 - No dispenser de latas, se houver, na porta	n %	1 100,0%	0 0,0%	1	---**
7 - No dispenser de latas, se houver, abaixo do freezer	n %	1 100,0%	0 0,0%	1	---**

NOTA: (\*) Significância estatística

(\*\*) Nos locais 6 e 7, em função de ter sido observado apenas em um caso, o teste estatístico não foi aplicável.

Nesta análise não foram considerados os locais 6 e 7. Assim, testou-se a hipótese nula de mesma probabilidade de temperatura não negativa nos diferentes locais (1 a 5) versus a hipótese alternativa de pelo menos um dos locais com probabilidade de temperatura não negativa diferente dos demais. O resultado do teste indicou a não rejeição da hipótese nula ( $p=0,939$ )

## 6 DISCUSSÃO

Nossos resultados abordam um assunto relevante, porém pouco compreendido pelos profissionais de saúde e por pacientes.

De acordo com o Ministério da Saúde, a cadeia de frio é um processo que demanda cuidados, uma vez que impacta diretamente na segurança e na qualidade dos produtos destinados às ações de imunização, pois os imunobiológicos possuem alta sensibilidade às alterações de temperatura de conservação. Se há cadeia de frio em todo o sistema envolvendo uma medicação termolábil, desde sua produção até o momento da dispensação ao paciente, questionamos porque isto se encerra no momento da dispensação dos medicamentos. É necessário ir além. O custo de um dispositivo como o que usamos em nosso trabalho é de R\$ 800,00. Há vários modelos disponíveis no mercado. Enquanto que o custo de uma dose de um biológico custa em torno de R\$ 500,00 a R\$ 4.500,00, dependendo da medicação biológica e seu regime de tratamento, de acordo com o site Painel de Preços.

Os pacientes poderiam considerar testar a temperatura de funcionamento de seus refrigeradores, entendendo que isso pode variar entre as prateleiras. E se condições de armazenamento doméstico são inadequadas, estratégias alternativas poderiam ser implementadas, como o prestador de cuidados primários do paciente que armazena e administra a droga (DE JONG et al., 2018), como centros especializados em medicação de alto custo ou um serviço de entrega quem mantém cadeia de frio.

James, Evans e James (2008) demonstram através de seu trabalho que muitos refrigeradores em todo o mundo estão funcionando em temperaturas maiores do que as recomendadas. Em nosso trabalho, encontramos que 64,2% de nossa amostra teve um registro de temperatura acima de 8°C.

Um dos fatos mais notáveis é de que os pacientes não percebem o desvio de temperatura, uma vez que não há meios e recursos financeiros disponíveis para os pacientes aferirem a temperatura exata de seus refrigeradores usando um termômetro preciso, tratando-se de pacientes provenientes do SUS. Com isso, eles não sabem precisamente quando ajustar a temperatura do seu refrigerador. Períodos de armazenamento inadequado de medicamentos, portanto, geralmente passam despercebidos. Observou-se que o armazenamento inadequado por

pacientes foi não-intencional, ou seja, foi um fator independente de orientação e do paciente.

Estudos prévios demonstraram que as condições de armazenamento doméstico de fármacos termolábeis muitas vezes não são adequadas (DE JONG, et al, 2018; VLIELAND. et al., 2016; VLIELAND et al., 2018; CUÉLLAR, et al., 2010), vide Tabela 21. Cuéllar et al., (2010) demonstrou em um estudo prévio que 58,3% dos pacientes não armazenou sua medicação corretamente. Este estudo mostrou um fator importante sobre a idade do refrigerador, sendo que quanto mais velho o aparelho, maior o risco de haver armazenamento inadequado e maior a probabilidade de instabilidade do medicamento devido à variação de temperatura. A hipótese é de que possa haver alguma característica intrínseca dos refrigeradores domésticos envolvida nos desvios de temperatura. No entanto, estes dados não foram abordados ou avaliados neste trabalho, uma vez que para isto é necessário entrar um pouco mais em uma área muito técnica, sobre funcionamento de aparelhos eletrodomésticos, cujo não foi o foco de nosso trabalho. Foge ao âmbito dos profissionais da saúde o entendimento a fundo do sistema de funcionamento de um refrigerador doméstico. A percepção do paciente e seu relato subjetivo seria uma limitação deste dado, uma vez que eles não lembram ou não têm certeza sobre os dados dos seus refrigeradores.

Este é o primeiro trabalho da América Latina a tratar do tema “armazenamento domiciliar de medicamento biológico” e, efetivamente, mostrar através de resultados expressos em números que nossos achados são semelhantes aos autores previamente expostos, de países desenvolvidos.

TABELA 21: COMPARAÇÃO DE ESTUDOS PRÉVIOS SEMELHANTES (Continua)

AUTOR	PAÍS DE ORIGEM	ANO DE PUBLICAÇÃO	DE AMOSTRA (n)	METODOLOGIA	RESULTADOS
Cuéllar, M. et al.	Espanha	2009	60 pacientes em tratamento com Enbrel® ou Humira®	Estudo observacional. Cartões com um sensor térmico integrado (VarioSenss®) foram colocados na embalagem exterior da medicação, programado para registrar a temperatura a cada 90 min, por aproximadamente 30 dias.	Trinta e cinco pacientes (58,3%) armazenaram a medicação em uma temperatura média maior que o intervalo estabelecido.
Vlieland, N. et al.	Holanda	2016	255 pacientes em uso de bDMARD (etanercepte, adalimumabe, golimumabe, certolizumabe pegol ou abatacepte).	Estudo observacional. Foi entregue aos pacientes um dispositivo para medir a temperatura (Safe-Rx), no momento da dispensação do bDMARD. Os pacientes foram instruídos a armazenar seus medicamentos de acordo com as instruções do rótulo e deveriam retornar o registrador de temperatura após o uso, em até 3 meses.	17 pacientes (6,7%) armazenaram seu bDMARD dentro da faixa de temperatura recomendada.

TABELA 22: COMPARAÇÃO DE ESTUDOS PRÉVIOS SEMELHANTES (conclusão)

AUTOR	PAÍS DE ORIGEM	ANO DE PUBLICAÇÃO	DE AMOSTRA (n)	METODOLOGIA	RESULTADOS
Jong, M. et al.,	Holanda	2017	50 Pacientes que usavam golimumabe	Estudo prospectivo. Os pacientes receberam golimumabe em uma embalagem selada contendo um sensor de temperatura validado, que mediu a temperatura a cada 5 minutos por até 18 meses.	Apenas 11,6% armazenou a medicação dentro da faixa recomendada de temperatura.
Vlieland, N. et al.	Holanda	2018	44 pacientes ≥ 65 anos	Estudo transversal. Dentre a metodologia, um dos critérios foi avaliar se os medicamentos foram adequadamente armazenados de acordo com recomendações do rótulo em relação à temperatura, luz e umidade.	53,2% dos medicamentos que deveriam ser mantidos refrigerados não estavam entre 2 e 8 °C.

Os motivos de os pacientes não cumprirem as recomendações de armazenamento do fabricante são em grande parte desconhecidos. Os pacientes devem ser informados pelas farmácias de alto custo e é imprescindível que recebam informações sobre o armazenamento adequado de medicamentos, logo no momento da dispensação. Embora a maioria receba estas informações, expõem as drogas a várias condições desfavoráveis de armazenamento. Os pacientes nem sempre são capazes de determinar o armazenamento adequado em seus lares e têm problemas para administrar de forma independente seus medicamentos em casa (SINO et al., 2014).

Ao analisar as informações obtidas por meio da aplicação dos nossos instrumentos de pesquisa, encontramos que 82,71% dos participantes de nossa amostra tiveram uma excursão de temperatura, ou seja, não mantiveram a temperatura do refrigerador dentro da faixa recomendada pelos fabricantes. As temperaturas inadequadas podem ocasionar uma queda da qualidade do medicamento biológico, levando ao aumento da incidência de efeitos adversos e redução da eficácia do tratamento em longo prazo. Este é o primeiro trabalho brasileiro sobre o tema.

Embora não tenhamos encontrado diferenças estatísticas em grande parte de nossas hipóteses que possam mudar o prognóstico do armazenamento, verificamos que o local do refrigerador onde se encontravam os medicamentos tem grande importância para o correto armazenamento. Sabe-se que o armazenamento na porta da geladeira expõe os produtos a uma maior variação de temperatura, enquanto a presença de alimentos permite contaminações e colabora para que o refrigerador seja aberto com maior frequência, dificultando a manutenção da temperatura apropriada. Nossos resultados apontam que o armazenamento na parte da frente das prateleiras teve uma importante significância estatística ( $p < 0,001$ ). Isto pode ser devido ao fato de ocorrer troca de ar quente com ar frio no momento da abertura da porta do refrigerador, fazendo a temperatura oscilar e, portanto, aumentando a incidência de uma excursão de temperatura.

Os produtos devem ser dispostos nas prateleiras de modo a permitir a circulação de ar; para isso, devem-se manter as caixas afastadas da parede e com espaço mínimo de 2 a 3 cm entre elas. Na prateleira superior, devem ser colocados os produtos que suportem temperaturas negativas, o que não é o caso dos medicamentos biológicos. Portanto, para evitar seu congelamento, estes medicamentos devem ser armazenados nas prateleiras inferiores (CRF/PR, 2014). Percebemos que a maioria dos pacientes que armazenou a medicação neste local teve uma excursão de temperatura. 90% dos pacientes que armazeram a medicação abaixo do freezer ( $p = 0,011$ ) tiveram uma excursão de temperatura.

Além do mais, vários autores recomendam que os imunobiológicos sejam armazenados nas prateleiras do meio, pelo fato de acreditar-se que este seja o melhor local do refrigerador para a temperatura ser mantida entre 2-8° C. Idealmente, além de estar neste local, o medicamento deveria estar separado de

alimentos e bebidas. Porém, não é esta a realidade dos pacientes. Em todas as residências, observamos que os refrigeradores não tinham espaço interno sobrando. Ou seja, além da medicação, havia alimentos, bebidas e outras coisas que fazia parte da rotina da família. Acreditamos que isso é um ponto importante, uma vez que se não houver circulação de ar correta dentro da geladeira, esta não consegue manter uma temperatura estável e adequada. Não utilizamos nenhuma metodologia para medir a circulação de ar, tampouco temos alguma imagem de refrigerador de paciente registrada.

A legislação vigente no Paraná não permite o uso de refrigeradores do tipo “duplex” e “frost-free” para armazenamento de medicação termolábil em farmácias e drogarias, já que é necessário que exista comunicação entre o sistema de congelamento e o gabinete de armazenamento para uma melhor conservação dos medicamentos (CRF/PR, 2014). Pudemos observar, que pacientes que tinham este tipo de geladeira (88,9% dos pacientes) tiveram uma excursão de temperatura, no entanto, não houve significância estatística ( $p=0,722$ ). Já no caso das “frost-free”, 76,9% tiveram excursão de temperatura, porém não houve significância estatística ( $p=0,687$ ).

Muitos pacientes tinham sistema de alarme na geladeira, o que não pareceu ajudar na conservação adequada. O sistema de alarme não dispara quando a temperatura é afetada, mas apenas quando a porta está aberta por algum tempo. Portanto, não foi relevante. Outros fatores que não impactaram no armazenamento da medicação, ou seja, não foram estatisticamente relevantes: o número de pessoas na casa ( $p=0,891$ ), a idade do paciente ( $p=0,860$ ), a idade dos moradores ( $p$  variou de 0,280 a 1,000), o modelo do refrigerador (valor de  $p$  variou entre 0,722 e 1,000), não associação do armazenamento de alimentos no mesmo refrigerador com desvios de temperatura ( $p=0,582$ ), não houve relação com a falta de energia nas residências ( $p=0,539$ ), não houve relevância em relação ao grau de escolaridade do paciente, não pudemos associar a renda familiar com a excursão de temperatura, a relação de quem orientou o paciente não teve resultado relevante ( $p=0,954$ ) e, por fim, não pudemos relacionar o horário de maior abertura do refrigerador com os momentos de excursão de temperatura.

Não há dados disponíveis na literatura comparando o armazenamento inadequado com o surgimento de eventos adversos e não há evidências de que isto,

especificamente, possa levar à falha de tratamento ou ao aparecimento de eventos indesejáveis. Uma discussão completa de que o armazenamento inadequado pode alterar o resultado do tratamento do paciente está além do escopo deste artigo.

Tivemos a oportunidade de discutir no presente trabalho, já que é o primeiro estudo a nível de Brasil e América Latina, que a excursão de temperatura se assemelha a países desenvolvidos, já que os trabalhos prévios dos autores aqui discutidos demonstraram resultados semelhantes aos nossos, portanto, não caracterizando um fator cultural ou socioeconômico.

Para alguns medicamentos biológicos SC, foi demonstrado que podem ser armazenados com segurança a temperaturas de até 25 °C por um período de 14 dias (EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA), 2017) e 4 semanas (HARRIS et al., 2004), respectivamente, o que pode atribuir uma maior flexibilidade, segurança e conveniência aos pacientes que utilizam estes medicamentos.

É evidente a escassez de dados técnicos nas bulas das medicações caso o medicamento fique fora das condições ideais de armazenamento, de acordo com fabricante. A indústria farmacêutica nem sempre fornece essa informação mesmo quando entrando em contato com o serviço de atendimento ao consumidor (SAC). Muitas alegaram que esta informação é confidencial e que os dados relevantes para a população foram descritos nas bulas. A linguagem das bulas é, muitas vezes, de difícil compreensão. Pinero et al., (2016) ressaltaram que as bulas dos medicamentos biológicos estão cada vez mais longas e menos legíveis para o paciente.

Atualmente já existem companhias internacionais desenvolvendo aplicativos de celular para monitorar a temperatura da droga e sua utilidade. Isto pode auxiliar o paciente, já que muitas vezes os aplicativos são gratuitos e o acesso à tecnologia tem se tornado constante e mais fácil nesta última década. Em outros casos, o paciente tem o custo apenas do sensor de temperatura. Isto poderia expandir-se para a área dos medicamentos biológicos na área da saúde no Brasil e estes tipos de sistemas podem ser atraentes, pois auxiliam no monitoramento da temperatura da geladeira do paciente. Em nosso trabalho nenhum dos entrevistados de nossa amostra informou saber com certeza a temperatura exata de seu refrigerador, pois nunca havia sido mensurada.

Visto que a maioria teve uma excursão de temperatura, em tese seria interessante que o médico pudesse ajustar a prescrição da medicação de acordo com o seu regime de tratamento (quinzenalmente ou mensalmente), a fim de minimizar o armazenamento domiciliar e evitar problemas no armazenamento com os longos intervalos. Por exemplo, ao invés do médico prescrever “quatro seringas de adalimumabe 40 mg subcutâneo”, visto que a posologia é de 40 mg quinzenalmente, o médico pode fazer a prescrição de “adalimumabe 40 mg uma ou duas seringas”, no máximo.

Outro fator relevante é a existência de centros especializados em medicação de alto custo, que tem por finalidade garantir a integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial e, além disso, realiza a dispensação e aplicação da medicação do paciente. Ainda, de acordo com o Ministério da Saúde, os centros de referência utilizados para administração da medicação biológica possuem vistas à maior racionalidade do uso e ao monitoramento da efetividade desses medicamentos. Os farmacêuticos podem desempenhar um papel fundamental na promoção de boas práticas de armazenamento, proporcionando uma supervisão e um melhor treinamento dos pacientes. Desde 2010, O Centro de Dispensação de Medicação de Alto Custo (CEDMAC) do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (HC-Unicamp) situado no Estado de São Paulo, tem como objetivo formar uma rede estadual de centros de dispensação de medicação de alto custo. Atende pacientes com indicação para uso de agentes imunobiológicos nas doenças reumatológicas, acompanhando a indicação, dispensação e aplicação e, desta forma, também atua evitando uso indevido ou incorreto destas medicações (BÉRTOLO, et al, 2012). O uso racional e o monitoramento da eficácia desses medicamentos também podem evitar o uso incorreto desses medicamentos.

Deve-se ter em mente que os pacientes possuem níveis de instrução e de entendimento diferentes, sendo assim, uma maneira de melhorar o armazenamento domiciliar seria através de materiais explicativos que possam ser fornecidos aos pacientes em uma linguagem clara e concisa, com ilustrações e textos breves. Este material pode abranger, detalhes como, por exemplo, o local mais adequado onde o medicamento deve permanecer no refrigerador, detalhamento sobre manter a medicação em sua embalagem primária, orientações ao paciente sobre as

condições da medicação antes de aplicar e, por fim, recomendações ao paciente para o momento de retirar a medicação do refrigerador para realizar a administração do mesmo.

Uma comunicação eficaz é aquela em que a pessoa que recebe a mensagem (o paciente) consegue processá-la e compreendê-la. No entanto, em relação à primeira dispensação de um medicamento biológico no SUS, podemos incitar que o paciente possui “memória seletiva”, ou seja, ele não absorve totalmente tudo o que lhe é passado de informação no momento da dispensação. São muitas informações novas repassadas para o paciente que, até então, desconhece este tipo de medicação, sua origem, a forma de transportar e armazenar e, muitas vezes, administrar. Sendo assim, os materiais de apoio podem servir de auxílio para que o paciente possa seguir as recomendações do correto armazenamento, através de uma linguagem clara e de modo acessível. Além disso, os profissionais de saúde devem utilizar a comunicação como uma espécie de tradução para os pacientes mais leigos, ou seja, encontrar uma forma mais acessível para se comunicar com o paciente e ser entendidos. Além do papel da oratória, os materiais de apoio auxiliam no entendimento do paciente. Para isso, o profissional de saúde deve estar atento ao modo como se comunica. Evitar muitos termos técnicos, reforçar palavras-chave e figuras importantes (em caso de material de apoio), são técnicas que, se utilizadas, podem melhorar o diálogo e a compreensão de pacientes leigos.

As estratégias discutidas acima sobre como melhorar o armazenamento domiciliar e a educação do paciente abrangem uma série de procedimentos que são envoltos pelas indústrias farmacêuticas, farmácias de alto custo, médicos e pacientes. Estes procedimentos são necessários e muito importantes e requerem o domínio do assunto dos profissionais envolvidos através conhecimento, treinamento, aconselhamento, desenvolvimento de diretrizes e implementação de inovações de sistemas de armazenamento (dispositivos de monitoramento de temperatura). Tudo isso para ser transmitido em forma de orientação ao paciente para tentar garantir que os pacientes controlem melhor as condições de armazenamento em seus domicílios.

Cabe aos envolvidos identificar e reconhecer a relevância da implementação de melhorias adequadas, visando ao correto desempenho das atividades desta área de

competência, de modo a promover a qualidade e a segurança referente ao armazenamento dos imunobiológicos.

### **Limitações do trabalho**

Os dados coletados através dos questionários dos pacientes, muitas vezes, tiveram respostas muito subjetivas e os participantes não sabiam com exatidão alguns dados como, por exemplo, os dados coletados através dos questionários.

Apesar de termos orientado os participantes a não alterarem suas rotinas, podem ter ocorrido mudanças comportamentais por parte destes, devido ao conhecimento sobre o monitoramento da temperatura da geladeira.

Outro fator importante a ser destacado é que não consideramos avaliar e coletar dados sobre a idade do refrigerador no início do trabalho. Certamente esta questão surgiu após análise dos resultados e durante o estudo da literatura atual disponível sobre o tema.

O desafio de ir a regiões muito afastadas também foi um impedimento deste projeto.

A despeito da amostra de pacientes, os resultados obtidos englobaram pacientes de uma população específica, somente da cidade de Curitiba e região metropolitana. Seria interessante expandir a área e o número da amostra, por exemplo, a nível nacional, para verificação da equidade de dados em relação às outras regiões do Brasil, através de um estudo multicêntrico.

### **Sugestões de novas perspectivas para a pesquisa**

Ainda que por uma perspectiva complementar a pesquisa relatada neste trabalho, seria interessante estender a investigação em relação ao tempo da pesquisa, ou seja, um prazo maior para identificar os pacientes e em relação aos setores econômicos, para que o estudo pudesse ser considerado a nível nacional multicêntrico.

Da mesma forma, a realização de estudos paralelos em outras áreas, que não a reumatologia, mas que abranjam o assunto de medicamentos termolábeis, poderia trazer vários novos dados referentes à realidade do armazenamento domiciliar destes tipos de medicamentos.

Em síntese, este estudo foi uma pequena contribuição para a ciência, englobando conceitos teóricos com a prática não somente clínica, mas da realidade dos pacientes.

## **7 CONCLUSÃO**

Pudemos concluir através deste trabalho que a maioria dos pacientes incluídos em nossa amostra (82.71%) registrou uma excursão de temperatura, ou seja, não manteve as condições adequadas de armazenamento domiciliar para sua medicação biológica durante o período em que houve a coleta de dados.

Características intrínsecas dos refrigeradores domésticos podem estar envolvidas nos desvios de temperatura.

## REFERÊNCIAS

- ANDYA JD, HSU CC, SHIRE SJ. **Mechanisms of aggregate formation and carbohydrate excipientt.** AAPS PharmSci.; 5(2): E10. 2003.
- ARAKAWA T, TIMASHEFF SN. **The stabilization of proteins by osmolytes.** Biophys J 47:411–414. 1985.
- ARAKAWA, T. et al. **Estabilidade de proteínas.** v. 46, p. 1–8, 2001.
- AZEVEDO, VALDERILIO FEIJÓ; FELIPPE, L. R. MACHAD. DM. **Opinião de uma amostra de reumatologistas brasileiros sobre biossimilares** © 2011. Rev Bras Reumatol, Elsevier Editora Ltda, v. 51, n. 27, p. 667–671, 2011.
- AZEVEDO, V. F. **Estamos preparados para prescrever biossimilares?** Revista Brasileira de Reumatologia, v. 50, n. 3, p. 221–224, 2010.
- AZULAY-ABULAFIA, L. **Imunobiológicos Na Psoríase.** p. 85–96, 2009.
- BAI S. et al. **Effects of submicron particles on formation of micron-sized particles during long-term storage of an interferon- $\beta$ -1a solution.** J Pharm Sci;102(2):347-51. 2013
- BAERT F, NOMAN M, VERMEIRE S, Van ASSCHE G, D' HAENS G, CARBONEZ A, et al: **Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease.** N Engl J Med; 348: 601–608; 2003.
- BARROS, M. et al. Artigo original. **Construção do manual de processos de trabalho e técnicas do Centro de Dispensação de Medicamentos de Alto Custo (CEDMAC)** do Hospital de Clínicas da Unicamp. Revista Brasileira de Reumatologia, v. 54, n. 3, p. 185–191, 2014.
- BAUMANN A. **Early development of therapeutic biologics: pharmacokinetics.** Curr Drug Metab; 7: 15-21. 2006.
- BENNETT, C. L. et al. **Regulatory and clinical considerations for biosimilar oncology drugs.** The Lancet Oncology, v. 15, n. 13, p. e594–e605, 2014.
- BERRILL A, BIDDLECOMBE J, BRACEWELL D. **Product quality during manufacture and supply.** In: **Peptide and protein delivery.** Chris Van Der W (ed). Academic Press, Boston, MA, pp313-339, 2011.
- BÉRTOLO, M. B. et al. **Manual de Processos de Trabalho do Centro de Dispensação de Medicação de Alto Custo (CEDMAC).** Série Manuais do Hospital de Clínicas da Unicamp, Campinas, p.16-23, 2012. Disponível em: <<https://intranet.hc.unicamp.br/manuais/cedmac.pdf>>. Acesso em 05 Set. 2019.
- BRANGE J, HAVELUND S, HOUGAARD P. **Chemical Stability of Insulin. 2. Formation of Higher Molecular Weight Transformation Products During**

**Storage of Pharmaceutical Preparations.** Pharm Research. Vol 9. Issue 6, pp 727-734. 1992.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Informações técnicas. Medicamentos biológicos.** Disponível em: <goo.gl/mYZRnG>. Acesso em 15 Fev. 2017.

BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - **Nota de esclarecimento nº 003/2017/GP BIO/GGMED/ANVISA** - revisada. Publicada em 25 de out. 2018. Disponível em: < https://bityli.com/r3Lt1>. Acessado em 30 Mar. 2020.

BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - **Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 80, de 18 de março de 2002.** Publicado no Diário Oficial da União, Brasília, DF, 19 de mar. 2002.

BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - **Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 55, de 16 de dezembro de 2010.** Publicado no Diário Oficial da União nº 241, Brasília, DF, 17, dez. 2010. p. 110.

BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - **Resolução da Diretoria Colegiada – Resolução nº 49, de 20 de setembro de 2011b.** Publicado no Diário Oficial da União Nº 183, Brasília, DF, 22, set. 2011. p. 690.

BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Anuário estatístico do mercado farmacêutico 2016.** Brasília, 2017. Disponível em: < https://bit.ly/2ziFvnR>. Acessado em: 06 Nov. 2018.

BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Definição de medicamentos Biológicos.** Brasília, 2017. Disponível em: <https://bit.ly/2R00iq7>. Acessado em 13 Nov. 2018.

BRASIL. MINISTÉRIO DA ECONOMIA. **Painel de Preços.** Disponível em: <http://paineldeprescos.planejamento.gov.br/>. Acessado em 16 Jan. 2020

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAUDE. **Nota técnica Nº 41/2018-DAF/SCTIE/MS.** Disponível em: <https://bit.ly/2A7D7CQ>. Acessado em 21 Out. 2018.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Central de medicamentos. Boas práticas para estocagem de medicamentos.** Brasília, 1990. < http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cd05\_05.pdf> Acessado em: 15 Fev. 2017.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual de Boas Práticas Em Biodisponibilidade Bioequivalência - Vol. 1.** Brasília, 2002.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS (CONITEC). **Protocolos e Diretrizes.** Publicado: Segunda, 07 de Março de 2016. Disponível em: <https://bit.ly/2Ca1I2z>. Acessado em: 06 Nov. 2018.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS (CONITEC). **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas. Artrite Reumatóide. 2019.** Disponível em: <<https://bityli.com/28Eel>>. Acessado em: 20 Mar. 2020.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS (CONITEC). PORTARIA CONJUNTA Nº 26, de 24 de outubro de 2018. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Psoriaca.** Disponível em: <<https://bityli.com/KJ4Vf>>. Acessado em: 20 Mar. 2020

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS (CONITEC). **Secuquinumabe como primeira etapa de terapia biológica para o tratamento da espondilite anquilosante ativa em pacientes adultos.** Disponível em: <<https://bityli.com/9stha>>. Acessado em: 20 Mar. 2020.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Ministério da Saúde lança Programa de Cuidados Farmacêuticos.** Publicado em 24 Jan. 2018. Disponível em: <<https://bityli.com/hK5cQ>> Acessado em: 20 Mar. 2020.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Política Nacional de Medicamentos.** Disponível em: <[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica\\_medicamentos.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_medicamentos.pdf)>. Acessado em: 15 Jan. 2020.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **PORTARIA Nº 1.160, DE 3 DE MAIO DE 2018.** Diário Oficial da União, Brasília, DF. Publicado em: 16 Mai. 2018. Edição: 93. Seção: 1. Página: 71. Disponível em: <<https://bityli.com/dZUZK>>. Acessado em: 19 Abr. 2019.

BRASIL. MINISTÉRIO DO TRABALHO. **Últimas notícias.** <<https://goo.gl/Zs4Ezz>>. Acessado em: 14 fev. 2017.

BRASIL. Resolução nº 01, de 29 de julho de 2005. **Guia para a realização de estudos de estabilidade. Agência Nacional de Vigilância Sanitária.** Poder Executivo, Brasília, DF, Diário Oficial da União, 01 ago. 2005. <[http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/legis/01\\_05\\_re\\_comentada.pdf](http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/legis/01_05_re_comentada.pdf)>. Acessado em 16 Fev. 2017.

CAO, E. et al. **Effect of freezing and thawing rates on denaturation of proteins in aqueous solutions.** Biotechnology and Bioengineering, v. 82, n. 6, p. 684–690, 2003.

CARPENTER JF, et al. **Inhibition of stressinduced aggregation of protein therapeutics.** Methods Enzymol. Methods Enzymol. 309:236-55. 1999.

CARPENTER JF, RANDOLPH TW, JISKOOT W et al. **Overlooking subvisible particles in therapeutic protein products: gaps that may compromise product quality.** J Pharm Sci;98:1201\_5. doi: 10.1002/jps.21530. 2009.

CASTANHEIRA, L.G., BARBANO D.B., Rech N. **Current development in regulation of similar biotherapeutic products in Brazil.** Biologicals; 39(5):308–11.

CHANG, B. S.; KENDRICK, B. S.; CARPENTER, J. F. **Surface-induced denaturation of proteins during freezing and its inhibition by surfactants.** Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 85, n. 12, p. 1325–1330, 1996.

CHI EY, et al. **Roles of conformational stability and colloidal stability in the aggregation of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor.** Protein Sci 12:903–913. 2003.

CHOTHIA, C., J. NOVOTNY, R. BRUCCOLERI, AND M. KARPLUS. **Domain association in immunoglobulin molecules: the packing of variable domains.** J. Mol. Biol. 186:651– 663. 1985.

CIMZIA. **Certulizumabe pegol.** Responsável técnico: Dra. Daniela M. Castanho - CRF-SP nº 19.097. São Paulo, 03 de abril de 2013. Bula de remédio.

CLANCY, J.; HASTHORPE, H. **Pathophysiology of rheumatoid arthritis : nature or nurture ?** v. 21, n. 9, p. 31–38, 2011.

CLÍNICAS, H. D. E.; UNICAMP, D. A. **Manual de Processos de Trabalho do.** [s.l: s.n.], 2012.

CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO PARANÁ. **Comissão de assistência farmacêutica no serviço público. Armazenamento e distribuição.** <<https://bityli.com/1ALJ8>>. Acessado em: 15 Fev. 2017).

CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO PARANÁ. **Cuidados no armazenamento de medicamentos sob refrigeração.** 2ª Ed. 2014. Disponível em: <<https://www.crfpr.org.br/noticia/visualizar/id/4780>>. Acessado em 16 Jan. 2020.

COSENTYX. **Secuquinumabe.** Responsável técnico: Flavia Regina Pegorer – CRF-SP 18.150. São Paulo, 13 de dezembro de 2016. Bula de remédio.

CROMWELL ME, HILARIO E, JACOBSON F. **Protein aggregation and bioprocessing.** AAPS J 08:E572–E579. 2006.

COVIC, A.; KUHLMANN, M. K. **Biosimilars: Recent developments.** International Urology and Nephrology, v. 39, n. 1, p. 261–266, 2007.

CUÉLLAR, M. J. et al. **Calidad en la conservación de los medicamentos termolábiles en el ámbito domiciliario.** Revista de Calidad Asistencial, v. 25, n. 2, p. 64–69, 2010.

CUSH, J J e KANAVANAUGH, A. **Tumor necrosis factor blocking therapies.**

Elsevier, Vol. 1, 61.2011.

DAUGHERTY, A. L.; MRSNY, R. J. **Formulation and delivery issues for monoclonal antibody therapeutics**. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 58, n. 5–6, p. 686–706, 2006.

DAVID, G.; ANDRELINO, A.; BEGHIN, N. **Direito a Medicamentos**. 2015.

DAVIES, M. J. **The oxidative environment and protein damage**. *Biochimica et Biophysica Acta - Proteins and Proteomics*, v. 1703, n. 2, p. 93–109, 2005.

DEBIASI, M et al. **Biosimilars in Brazil: The Beginning of an Era of Broader Access**. Vol 8. *Journal of Cancer Therapy*. 2017.

DE JONG, M. J. et al. **Exploring conditions for redistribution of anti-tumor necrosis factors to reduce spillage: A study on the quality of anti-tumor necrosis factor home storage**. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*, v. 33, n. 2, p. 426–430, 2018.

DEEHAN, M. et al. **Managing unwanted immunogenicity of biologicals**. *Autoimmunity Reviews*, v. 14, n. 7, p. 569–574, 2015.

DIRKS, N. L.; MEIBOHM, B. **Population pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies**. *Clinical Pharmacokinetics*, v. 49, n. 10, p. 633–659, 2010.

DÖRNER, T. et al. **The role of biosimilars in the treatment of rheumatic diseases**. *Annals of the Rheumatic Diseases*, v. 72, n. 3, p. 322–328, 2013.

EDMUNDSON, A. B., AND K. R. ELY. **Determination of the threedimensional structures of immunoglobulins**. In *Handbook of Experimental Immunology* (4 vol), ch. 15. D. M. Weir, editor. Blackwell Scientific Publications, Oxford. 1986.

ELVIN JG, COUSTON RG AND VAN DER WALLE CF. **Therapeutic antibodies: Market considerations, disease targets and bioprocessing**. *Int J Pharm* 440: 83-98, 2013.

ENBREL: **Etanercepte**. Responsável técnico: Edina S. M. Nakamura - CRF-SP nº 9258. São Paulo, 06 de julho de 2015. Bula de remédio.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). **EPAR summary for the public, Humira (Adalimumab)**. v. 44, n. 0, 2017.

FALEIRO, L. R.; ARAUJO, L. H. R.; VARAVALLO, M. A. **A terapia anti-TNF- $\alpha$  na artrite reumatóide**. *Semina: Ciências Biológicas e da Saúde*, v. 32, n. 1, p. 77–94, 2011.

FARRELL RJ, et al: **Clinical experience with infliximab therapy in 100 patients with Crohn's disease**. *Am J Gastroenterol*; 95: 3490–3497. 2000.

FATHALLAH, A. M.; BANKERT, R. B.; BALU-IYER, S. V. **Immunogenicity of**

**Subcutaneously Administered Therapeutic Proteins—a Mechanistic Perspective.** The AAPS Journal, v. 15, n. 4, p. 897–900, 2013.

GANDRA, ALANA. **Fábricas e novas tecnologias podem ajudar a reduzir a importação de biofármacos.** Agência Brasil. Rio de Janeiro, 03 Ago. 2017. Disponível em: <<https://bit.ly/2u94M66>>. Acesso em: 06 Nov. 2018.

GOVERNO DO ESTADO DO PARANÁ. SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DO PARANÁ. **Solicitação de medicamentos de alto custo.** Disponível em: <<https://bityli.com/mGIUj>>. Acessado em: 20 Mar. 2019.

GRUNDSTEIN, A.; MEENTEMEYER, V.; DOWD, J. **Maximum vehicle cabin temperatures under different meteorological conditions.** International Journal of Biometeorology, v. 53, n. 3, p. 255–261, 2009.

HARRIS, J. R. et al. Annex I. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 99, n. 2–3, p. 623–629, 2004.

HARRIS, R. J.; SHIRE, R. J.; WINTER, C. **Commercial manufacturing scale formulation and analytical characterization of therapeutic recombinant antibodies.** Drug Development Research, v. 61, n. 3, p. 137–154, 2004.

HAWE, A. et al. **Structural properties of monoclonal antibody aggregates induced by freeze-thawing and thermal stress.** European Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 38, n. 2, p. 79–87, 2009.

HAWE, A. et al. **Forced degradation of therapeutic proteins.** J Pharm Sci;101(3):895-913 2012.

HERSKOVITZ, J. et al. **Immune suppression during preclinical drug development mitigates immunogenicity-mediated impact on therapeutic exposure.** AAPS J. 19(2):447-455. 2017.

HILLGREN A, LINDGREN J, ALDEN M. **Protection mechanism of Tween 80 during freeze-thawing of a model protein, LDH.** Int J Pharm 237:57–69. 2002.

HUMIRA. **Adalimumabe.** Responsável técnico: Carlos E. A. Thomazini CRF-SP nº 24762. São Paulo, 17 de novembro de 2016. Bula de remédio.

IMBODEN B., et al. **Current Reumatologia - Diagnóstico E Tratamento.** 2a ed. Rio de Janeiro: McGraw Hill, 2008.

INTERFARMA. **Entendendo os Medicamentos Biológicos.** p. 1–28, 2012.

JAMES, S. J.; EVANS, J.; JAMES, C. **A review of the performance of domestic refrigerators.** Journal of Food Engineering, v. 87, n. 1, p. 2–10, 2008.

JISKOOT, W. I. M. et al. **Protein Instability and Immunogenicity : Roadblocks to Clinical Application of Injectable.** v. 101, n. 3, p. 946–954, 2012.

JOUBERT, M. K. et al. **Classification and Characterization of Therapeutic Antibody**. 2011.

JOUBERT, M. K. et al. **Highly aggregated antibody therapeutics can enhance the in vitro innate and late-stage T-cell immune responses**. *Journal of Biological Chemistry*, v. 287, n. 30, p. 25266–25279, 2012.

KAMATH, A. V. **Translational pharmacokinetics and pharmacodynamics of monoclonal antibodies**. *Drug Discovery Today: Technologies*, v. 21–22, n. Iv, p. 75–83, 2016.

KARSHIKOFF A. **Non-covalent interactions in proteins**. 1st edition. London: Imperial College Press. p 348. 2006.

KIESE S, PAPPENBERGER A, FRIESS W, MAHLER H-C. **Shaken, not stirred: Mechanical stress testing of an IgG1 antibody**. *J Pharm Sci* 97:4347–4366. 2008.

KINERET. **Anacinra**. Bula de remédio. Disponível em: < <https://bit.ly/2DQyiSO>>. Acesso em: 07 Nov. 2017.

KOMMANABOYINA, B.; RHODES, C. T. **Drug Development and Industrial Pharmacy Trends in Stability Testing, with Emphasis on Stability During Distribution and Storage Trends in Stability Testing, with Emphasis on Stability During Distribution and Storage**. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 25, n. 7, p. 857–868, 1999.

KREILGAARD, L. et al. **Effect of Tween 20 on freeze-thawing- and agitation-induced aggregation of recombinant human factor XIII**. *J Pharm Sci* 87:1597–1603. 1998.

KUULTZO LA, WANG W, RANDOLPH TW, CARPENTER JF. **Effects of solution conditions, processing parameters, and container materials on aggregation of a monoclonal antibody during freeze-thawing**. *J Pharm Sci* 97:1801–1812. 2007.

LAGUERRE O, FLICK, D. **Temperature prediction in domestic refrigerators: Deterministic and stochastic approaches**. *Int J Refrigeration* 33: 41-51, 2010.

LAPADULA, G.; FERRACCIOLI, G. F. **Biosimilars in rheumatology: Pharmacological and pharmaco-economic issues**. *Clinical and Experimental Rheumatology*, v. 30, n. 4 SUPPL.73, 2012.

LAPTOŠ, T.; OMERSEL, J. **The importance of handling high-value biologicals: Physico-chemical instability and immunogenicity of monoclonal antibodies (Review)**. p. 3161–3168, 2018.

LASHMAR UT, VANDERBURGH M, LITTLE SJ. **Bulk freeze-thawing of macromolecules. Effects of cryoconcentration on their formulation and stability**. *BioProcess International*TM; 44–54. 2007.

LAZAR, K. L.; PATAPOFF, T. W.; SHARMA, V. K. **Cold denaturation of**

**monoclonal antibodies.** *mAbs*, v. 2, n. 1, p. 42–52, 2010.

LIU, H.; GAZA-BULSECO, G.; SUN, J. **Characterization of the stability of a fully human monoclonal IgG after prolonged incubation at elevated temperature.** *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, v. 837, n. 1–2, p. 35–43, 2006.

MAKWANA S, BASU B, MAKASANA Y, DHARAMSI A. **Prefilled syringes: An innovation in parenteral packaging.** *Int J Pharm Investig.* 1:200–6.2011.

MATUCCI A, et al. **Allergological in vitro and in vivo evaluation of patients with hypersensitivity reactions to infliximab.** *Clin Exp Allergy*; 43: 659–664. 2013.

MIDDAUGH, C. R.; VOLKIN, D. B. **Structural Characterization of IgG1 mAb Aggregates and Particles.** *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 103, n. 3, p. 796–809, 2014.

MISRA, A. **Are biosimilars really generics?** *Expert Opinion on Biological Therapy*, v. 10, n. 4, p. 489–494, 2010.

MÓCSAI, A.; KOVÁCS, L.; GERGELY, P. **What is the future of targeted therapy in rheumatology: Biologics or small molecules?** *BMC Medicine*, v. 12, n. 1, p. 1–9, 2014.

MONACO, C. et al. **Anti-TNF therapy: Past, present and future.** *International Immunology*, v. 27, n. 1, p. 55–62, 2015.

MOULD, D. R.; SWEENEY, K. R. D. **The pharmacokinetics and pharmacodynamics of monoclonal antibodies - mechanistic modeling applied to drug development.** *Current Opinion in Drug Discovery & Development*, v. 10, n. 1, p. 84–96, 2007.

MOUSSA, E. M. et al. **Immunogenicity of Therapeutic Protein Aggregates.** *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 105, n. 2, p. 417–430, 2016.

NARHI, L. O. et al. **Classification of Protein Aggregates.** v. 101, n. 2, p. 493–498, 2012.

NENCINI, F. et al. **Assays and Strategies for Immunogenicity Assessment of Biological Agents.** *Drug Development Research*, v. 75, p. S4–S6, 2014.

NOVUS, Produtos eletrônicos. Disponível em: <<http://www.novus.com.br/produtos/732906>>. Acesso em 18 Jul. 2019

OI, V. T. et al.. **Correlation between segmental flexibility and effector function of antibodies.** *Nature.* 307:136 –140. 1984.

OLIVEIRA, H. R. DE. PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM VIGILÂNCIA SANITÁRIA **Regulamentação de Produtos Biológicos no Brasil** . Farmacêutica Clínica e Industrial pela Universidade de Brasília – UnB . Aluna de Especialização

em Vigilância Sanitária IFAR / PUC-GO 2 . Cirurgiã-dentis. p. 1–19, 2006.

ORENCIA. Abatacepte. Responsável técnico: Dra Tathiane Aوقي de Souza CRF-SP nº 26.655. São Paulo, outubro de 2013. Bula de remédio.

PADLAN, E. A. **Anatomy of the antibody molecule.** Mol. Immunol. 31:169 –217. 1997.

PASCUAL-SALCEDO D, et al. **Influence of immunogenicity on the efficacy of long-term treatment with infliximab in rheumatoid arthritis.** Rheumatology (Oxford); 50: 1445– 1452. 2011.

PCSK9. **Anticuerpos monoclonais: uma opção terapêutica segura e con buena tolerabilidad.** Disponível em: <<https://www.pcsk9.es/tolerabilidad>>. Acessado em 13 Nov. 2018.

PIKAL-CLELAND KA, CLELAND JL, ANCHORDOQUY TJ, CARPENTER JF. **Effect of glycine on pH changes and protein stability during freeze-thawing in phosphate buffer systems.** J Pharm Sci 91:1969–1979. 2002.

PINERO-LOPEZ, M. A. et al. **Readability Analysis of the Package Leaflets for Biological Medicines Available on the Internet** Between 2007 and 2013: An Analytical Longitudinal Study. J Med Internet Res. Barcelona. 18(5): e100. 25 maio 2016.

PINTO, V. B. **Armazenamento e distribuição: o medicamento também merece cuidados.** Uso Racional de Medicamentos: fundamentação em condutas terapêuticas e nos macroprocessos da Assistência Farmacêutica, v. 1, p. 1–7, 2016.

PINTO, VALDAIR. **Manual de Medicamentos Biológicos e Biossimilares.** Laboratórios Pfizer Ltda. 2014.

PUXEDDU I. et al. **Hypersensitivity reactions during treatment with biological agents.** Clin Exp Rheumatol. 2016.

RADMANOVIC N, SERNO T, JOERG S, GERMERSHAUS O. **Understanding the freezing of biopharmaceuticals: first-principle modeling of the process and evaluation of its effect on product quality.** J Pharm Sci. 102(8):2495-507. 2013.

RECEPTA BIOPHARMA. **Biotecnologia em favor da vida.** Volume 13. 2014. Disponível em: < <https://docplayer.com.br/11055297-Recepta-biopharma-13.html>>. Acessado em 19 Abr. 2019.

RATHORE, A. S. **Follow-On Protein Products: Scientific Issues, Developments, and Challenges.** **Comprehensive Biotechnology, Second Edition**, v. 3, n. October, p. 521–529, 2011.

RAYFIELD, W. J. et al. **Impact of Freeze/Thaw Process on Drug Substance Storage of Therapeutics.** Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 106, n. 8, p.

1944–1951, 2017.

REIS, FABIO. **ANVISA divulga dados sobre a indústria farmacêutica.** Pfarma. Rio de Janeiro, 14 Dez. 2017. Disponível em: < <https://bit.ly/2KjWbSX>>. Acessado em: 06 Nov. 2018.

RENTSCH, C. et al. **Inadequate storage of subcutaneous biological agents by patients with inflammatory bowel disease: Another factor driving loss of response?** Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia), v. 33, n. 1, p. 10–11, 2018.

REUNIAO PLENARIA DO CONSELHO FEDERAL DE FARMACIA. 446, 2018. Brasília. **Programa Cuidados Farmacêuticos.** Disponível em: < <https://bit.ly/2DvTTfp>>. Acessado em: 24 Out. 2018.

RICOTE-LOBERA, I. et al. **Estabilidad de los medicamentos termolábiles ante una interrupción accidental de la cadena de frio.** Farmacia Hospitalaria, v. 38, n. 3, p. 169–192, 2014.

ROBERTS CJ. **Non-native protein aggregation kinetics.** Biotechnol Bioeng 98:927–938. 2007.

ROSENBERG, A. S. **Effects of protein aggregates: An immunologic perspective.** The AAPS Journal, v. 8, n. 3, p. E501–E507, 2006.

SHAHROKH, Z. et al. **Major degradation products of basic fibroblast growth factor: Detection of succinimide and iso-aspartate in place of aspartate.** Pharm Res 11:936–944. 1994.

SCHEINBERG, M. A. et al. **Partnership for productive development of biosimilar products: perspectives of access to biological products in the Brazilian market.** Einstein (Sao Paulo, Brazil), v. 16, n. 3, p. eRW4175, 2018.

SCHEINFELD, N. **A comprehensive review and evaluation of the side effects of the tumor necrosis factor alpha blockers etanercept, infliximab and adalimumab.** Journal of Dermatological Treatment, v. 15, n. 5, p. 280–294, 2004.

SHELLEKENS, H. **Biosimilar therapeutics--what do we need to consider?** NDT Plus, v. 2, n. Supplement 1, p. i27–i36, 2009.

SHUKLA, D; SCHNEIDER, C. P.; TROUT, B. L. **Molecular level insight into intra-solvent interaction effects on protein stability and aggregation.** Advanced Drug Delivery Reviews, v. 63, n. 13, p. 1074–1085, 2011.

SILVA, W; MOTA, I. **Imunologia Básica e Aplicada,** Guanabara koogan, 2003.

SIMPONI. **Golimumabe.** Responsável técnico: Cristina Matushima - CRF-SP nº 35.496. São Paulo, 11 de abril de 2011. Bula de remédio.

SINO, C. G. M. et al. **Medication management capacity in relation to cognition**

**and self-management skills in older people on polypharmacy.** *Journal of Nutrition, Health and Aging*, v. 18, n. 1, p. 44–49, 2014.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA. **Comissão de Artrite Reumatoide (Org.).** *Artrite Reumatoide: Cartilha para Pacientes.* Disponível em: <<https://www.reumatologia.org.br/cartilhas/>>. Acessado em: 05 jun. 2018.

STRAMBINI GB, GONNELLI M. **Protein stability in ice.** *Biophys J* 92:2131–2138. 2007.

STRIK, AS, et al. **Suppression of anti-drug antibodies to infliximab or adalimumab with the addition of an immunomodulator in patients with inflammatory bowel disease.** *AP& T Aliment Pharmacol Ther.* Vol 45. Issue 8. Pages 1128-1134. 2017.

SUNTHARALINGAM, G. et al. **Response,** p. 1018–1028, 2006.

TATAREWICZ, SM et al. **Strategic characterization of anti-drug antibody responses for the assessment of clinical relevance and impact.** *Bioanalysis*, v. 6, n. 11, p. 1509–1523, 2014.

THE EUROPEAN AGENCY FOR THE EVALUATION OF MEDICINAL PRODUCTS (EMA) **Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP 3097/02).** **Note for guidance on comparability of medicinal products containing biotechnology-derived proteins as drug substance. Annex on non-clinical and clinical considerations. 2002.** Disponível em: <<http://www.emea.eu.int>>. Acessado em 20 Nov. 2018.

VERMEER, A. W. P.; NORDE, W. **The thermal stability of immunoglobulin: Unfolding and aggregation of a multi-domain protein.** *Biophysical Journal*, v. 78, n. 1, p. 394–404, 2000.

VIEIRA, F. S. **Evolução do gasto com medicamentos do sistema único de saúde no período de 2010 a 2016 - TP 2356.** Rio de Janeiro, p. 7–10, 2018.

VINCENT, F. B. et al. **Antidrug antibodies (ADAb) to tumour necrosis factor (TNF)-specific neutralising agents in chronic inflammatory diseases: A real issue, a clinical perspective.** *Annals of the Rheumatic Diseases*, v. 72, n. 2, p. 165–178, 2013.

VIOLA, R. et al. **Purification and characterisation of a novel starch synthase selective for uridine 5'-diphosphate glucose from the red alga *Gracilaria tenuistipitata*.** *Planta*. 1999.

VLIELAND, N. D. et al. **The majority of patients do not store their biologic disease-modifying antirheumatic drugs within the recommended temperature range.** *Rheumatology (United Kingdom)*, v. 55, n. 4, p. 704–709, 2016.

VLIELAND, N. D. et al. **The Impact of Inadequate Temperature Storage Conditions on Aggregate and Particle Formation in Drugs Containing Tumor**

**Necrosis Factor-Alpha Inhibitors.** *Pharmaceutical Research*, v. 35, n. 2, p. 1–11, 2018a.

VLIELAND, N. D. et al. **Older Patients' Compliance with Drug Storage Recommendations.** *Drugs and Aging*, v. 35, n. 3, p. 233–241, 2018b.

VULTAGGIO A, MATUCCI A, NENCINI F, PRATESI S, PARRONCHI P, ROSSI O, et al: **Antiinfliximab IgE and non-IgE antibodies and induction of infusion-related severe anaphylactic reactions.** *Allergy*; 65: 657–661. 2010.

WANG, W. **Lyophilization and development of solid protein pharmaceuticals.** v. 203.. 2000.

WANG W. **Instability, stabilization, and formulation of liquid protein pharmaceuticals.** *Int J Pharm* 185:129–188. 1999.

WANG, W. **Protein aggregation and its inhibition in biopharmaceutics.** *International Journal of Pharmaceutics*, v. 289, n. 1–2, p. 1–30, 2005.

WANG, W.; NEMA, S.; TEAGARDEN, D. **Protein aggregation-Pathways and influencing factors.** *International Journal of Pharmaceutics*, v. 390, n. 2, p. 89–99, 2010.

WASSERFALLEN, J. B. et al. **Composition and cost of drugs stored at home by elderly patients.** *Annals of Pharmacotherapy*, v. 37, n. 5, p. 731–737, 2003.

WILLIAM J. et al., **Concepts in clinical pharmacokinetics.** Sixth edition. Bethesda, Maryland : American Society of Health-System Pharmacists,. P. 1-18. 2014

WOLBINK GJ, et al: **Development of antiinfliximab antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis.** *Arthritis Rheum*; 54: 711–715. 2006.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Internacional Stability Testing: guidelines for stability testing of pharmaceutical products containing well established drug substances in conventional dosage forms.** Anex 5, WHO Technical Report Series. 863, 1996.

YAZICI, Y. **Treatment of rheumatoid arthritis: we are getting there.** *The Lancet*, v. 374, n. 9685, p. 178–180, 2009.

**APÊNDICE 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

**Termo de Consentimento Livre e Esclarecido  
Versão 2.0 – 28 de abril de 2017.**

**INTRODUÇÃO**

O (a) senhor (a) está sendo convidado a participar do estudo “**Análise da variação de temperatura de medicamentos biológicos armazenados em domicílio de pacientes portadores de artrite reumatoide, espondilite anquilosante e artrite psoriásica que são dispensados pelo Sistema único de Saúde (SUS)**”, Antes de concordar em participar, é importante que o (a) senhor (a) leia (ou peça a alguém que leia para você) as informações contidas neste documento, chamado termo de consentimento livre e esclarecido.

Leve o tempo que precisar para pensar ou, discuta com sua família, amigos ou qualquer pessoa de sua confiança antes de tomar sua decisão. O (a) senhor (a) poderá se recusar a participar deste estudo ou se retirar a qualquer momento e não será punido nem perderá seus benefícios em relação ao seu acompanhamento médico e/ou tratamento para a doença.

**ARMAZENAMENTO DE MEDICAMENTOS TERMOLÁBEIS**

O objetivo do armazenamento correto das medicações tem por finalidade assegurar as condições adequadas de conservação dos produtos.

Medicamentos termolábeis, para manterem suas efetividades de uso, requerem condições ótimas de estocagem, especialmente no que se refere a temperatura. Os medicamentos biológicos termolábeis são um conjunto de fármacos com valor econômico relevante no Serviço Público de Saúde, com um perfil de eficácia e segurança que pode ser afetado se não forem respeitadas as condições de conservação recomendadas pelo fabricante.

O armazenamento adequado é fundamental para manter a qualidade, conservação e eficácia dos medicamentos. Requer cuidados que também devem ser obedecidos nos domicílios dos pacientes.

O armazenamento inadequado pode afetar as características dos fármacos, podendo trazer riscos à saúde.

A **artrite reumatoide (AR)** afeta cerca de 1% da população adulta mundial. É uma doença inflamatória predominantemente articular mais comum em mulheres de até 50 anos. O componente genético se confirma em muitos casos, mas pode ser desenvolvida sem histórico familiar de artrite reumatoide. A doença, mais comumente, tem início insidioso e curso progressivo, mas início abrupto pode ocorrer. Há diminuição da expectativa e qualidade de vida do paciente.

A **artrite psoriática (AP)** pertence ao grupo das espondiloartropatias. Caracteriza-se por artrite inflamatória associada a psoríase. A artrite se desenvolve em cerca de 10% dos pacientes com psoríase. Mais frequentemente, a artrite psoriática se desenvolve após ou simultaneamente ao início da psoríase. A AP apresenta componente genético ainda não completamente esclarecido. São características da doença a entesite, artrite de esqueleto axial, oligoartrite assimétrica de articulações periféricas, dactilite e alterações de pele e unha. A artrite psoriática afeta a qualidade de vida do paciente e causa limitação física.

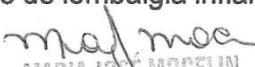
A **espondilite anquilosante (EA)** é uma espondiloartropatia. Frequentemente, manifesta-se como início insidioso de lombalgia inflamatória. É

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - Versão 2.0 de 28 de abril de 2017.

Rubricas:

[Participante da Pesquisa/Representante Legal]

[Testemunha]

  
**MARIA JOSÉ MOCELIN**  
 Membro do Comitê de Ética em Pesquisa  
 em Seres Humanos do HC/UFRP [Pesquisador]  
 Matrícula 7462

Página 1 de 6

mais frequente em homens do que em mulheres e surge entre 20 e 40 anos. A doença possui desencadeantes ambientais e forte componente genético – representando, principalmente, pelo gene HLA-B27. O diagnóstico de EA ocorre, em média, 9 anos após o início dos sintomas. O atraso pode decorrer do início insidioso dos sintomas e de diagnóstico errôneo de lombalgia mecânica. A principal manifestação clínica da doença é a lombalgia inflamatória, causada por sacroilite. A dor é localizada nas regiões lombares inferiores, piora com o repouso, melhora com atividade física e é acompanhada de rigidez matinal.

### **OBJETIVO DO ESTUDO**

O objetivo desta pesquisa é verificar se o armazenamento domiciliar de medicamentos biológicos dispensados pelo SUS encontra-se em acordo com as normas especificadas pelos fabricantes, bem como verificar se variáveis como alimentos, local de armazenamento dos refrigerados, número de pessoas na casa, frequência de abertura da porta do refrigerador, nível socioeconômico entre outros fatores externos interferem no correto armazenamento do medicamento biológico.

### **PROCEDIMENTOS DO ESTUDO**

Se o (a) senhor (a) concordar em participar deste estudo, o (a) senhor (a) será submetido a algumas atividades, descritas abaixo.

- Será necessário preencher uma ficha cadastral, para coletar seus dados como endereço e telefones de contato;
- É preciso também responder a um questionário referente aos dados socioeconômicos, com o objetivo de verificar se algum fator relacionado ao seu nível socioeconômico pode interferir em algum ponto referente ao correto armazenamento do seu medicamento biológico;
- Será preciso responder a outro questionário referente aos seus hábitos e modelo de refrigerador. O objetivo deste questionário é verificar dados sobre o número pessoas que residem em sua casa, bem como alguns dados de seu refrigerador e também sobre como está sendo feito o armazenamento da medicação biológica;
- Será fornecido gratuitamente ao (a) senhor (a) um termômetro digital para medição da temperatura da geladeira onde é armazenado o seu medicamento biológico. Para isso, o senhor (a) terá que permitir o acesso de um membro da equipe em sua residência em dias e horários previamente marcados com a equipe de pesquisa para colocação e retirada do aparelho, ou seja, um membro da equipe irá até a sua residência duas vezes. O termômetro fará a medição da variação de temperatura de sua geladeira por três dias consecutivos automaticamente. Após este período de três dias, o aparelho será parado e retirado de seu refrigerador por alguém da equipe, para que eles possam avaliar a medição feita no aparelho de sua residência. Não será necessário que o senhor (a) faça qualquer ação com este aparelho, a não ser deixá-lo no mesmo local do refrigerador durante o tempo necessário de três dias.

### **POSSÍVEIS RISCOS E DESCONFORTOS**

Pode haver constrangimento em relação ao paciente ter de receber um membro da equipe em sua residência ou até mesmo no momento de responder os questionários desta pesquisa. Um questionário pode conter perguntas de

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - Versão 2.0 de 28 de abril de 2017.

Rubricas:

Página 2 de 6

[Participante da Pesquisa/Representante Legal]

[Testemunha]

[Pesquisador]

natureza delicada. Caso tenha dúvidas após preencher o questionário, fale com o pesquisador responsável ou um membro da equipe.

Além disso, como em qualquer outra pesquisa, existe a possibilidade de riscos indiretos nos aspectos psicológicos, morais, intelectuais, sociais, culturais ou espirituais, em qualquer fase de uma pesquisa.

Não haverá riscos em relação à metodologia desta pesquisa.

O (a) senhor (a) será informado caso algum novo risco ou desconforto seja identificado durante o estudo, ou outras informações que possam alterar a decisão de continuar participando no estudo.

### **POSSÍVEIS BENEFÍCIOS**

Como benefício indireto, o estudo poderá contribuir para o avanço do conhecimento médico nessa área, o que pode beneficiar, futuramente, pacientes com o seu diagnóstico.

### **DÚVIDAS**

Os pesquisadores Glauca Santin, contato (41) 99122-8387 ([glauciasantin@hotmail.com](mailto:glauciasantin@hotmail.com)), Mariana Moreira Magnabosco da Silva (41) 99705-7782 ([mari.magnabosco@hotmail.com](mailto:mari.magnabosco@hotmail.com)), Vinícius Augusto Villarreal (44) 99147-7918 ([vinicius.vav@hotmail.com](mailto:vinicius.vav@hotmail.com)) e Prof. Dr. Valderílio Feijó Azevedo ([valderilio@hotmail.com](mailto:valderilio@hotmail.com)), contato (41) 99985-3427, responsáveis por este estudo poderão ser contatados para esclarecer eventuais dúvidas que o (a) senhor (a) possa ter e fornecer-lhe as informações que queira, antes, durante ou depois de encerrado o estudo. Você pode ligar a qualquer momento, dia e horário.

Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como um paciente de pesquisa, você pode contatar o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC/UFPR – Rua General Carneiro, 181 – Alto da XV/PR – CEP – 80600-900 – das 08:00 às 14:00h de segunda-feira à sexta-feira - Telefone (41) 3360-1041 ou [cep@hc.ufpr.br](mailto:cep@hc.ufpr.br).

Um CEP é um comitê independente composto por um grupo de especialistas independentes e pessoas leigas estabelecido para auxiliar a proteção dos direitos dos participantes de pesquisa. Isso não significa que o CEP aprovou sua participação no estudo. Isso também não significa que o estudo não apresenta riscos. Este termo de consentimento pode conter palavras que você não compreende. Solicite ao pesquisador do estudo que explique quaisquer palavras ou informações que você não compreenda com clareza.

### **RESPONSABILIDADES DO PARTICIPANTE DA PESQUISA**

Caso aceite participar do estudo, é muito importante que você forneça seu consentimento livre e esclarecido.

Se, após a leitura deste termo de consentimento, você decidir participar deste estudo, será solicitado que você e/ou o seu representante legal leia, esclareça dúvidas com o pesquisador, rubriche todas as páginas, assine e date este documento para confirmar que você e/ou o seu representante legal recebeu todas as informações necessárias e importantes sobre o estudo e concordou voluntariamente em participar. Assim, se você decidir participar deste estudo, você e/ou o seu representante legal e o pesquisador responsável deverão assinar e datar duas vias deste documento e rubricar todas as páginas das vias,

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - Versão 2.0 de 28 de abril de 2017.

Rubricas:

Página 3 de 6

[Participante da Pesquisa/Representante Legal]

[Testemunha]

[Pesquisador]

sendo que uma via original será entregue à você e a outra via será arquivada pelo pesquisador do estudo.

### **PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA E DESISTÊNCIA DO ESTUDO**

A sua participação neste estudo é voluntária. Você pode desistir a qualquer momento sem prejuízo para os seus cuidados médicos ou direitos. O pesquisador responsável, Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC/UFPR ou outro órgão regulador podem determinar o término ou a interrupção da pesquisa a qualquer momento com ou sem seu consentimento. Neste caso, isto ocorrerá somente após aprovação do CEP e você e os órgãos reguladores, se aplicável, serão informados.

### **ACESSO E USO DOS DADOS OBTIDOS DA PESQUISA E CONFIDENCIALIDADE**

Ao entrar no estudo, você receberá um número de identificação. Todas as informações fornecidas e coletadas serão confidenciais e codificadas por este número. Apenas o pesquisador e os responsáveis por garantir a boa condução do estudo poderão relacionar o seu nome às informações coletadas para o estudo. Ou seja, sua identificação não será revelada.

As informações relacionadas ao estudo serão conhecidas por pessoas autorizadas, os médicos do serviço, o orientador e os pesquisadores. No entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a sua identidade seja preservada e seja mantida a confidencialidade.

### **COMPENSAÇÃO POR PARTICIPAÇÃO E RESSARCIMENTO DE DESPESAS**

As despesas necessárias para a realização da pesquisa (termômetros, deslocamento, etc.) não são de sua responsabilidade e você não terá nenhum custo financeiro. Pela sua participação no estudo você não receberá qualquer valor em dinheiro.

### **DIVULGAÇÃO DOS DADOS DA PESQUISA**

As informações coletadas durante a pesquisa e os resultados do estudo serão publicados apenas para fins científicos, sejam eles favoráveis ou não. Quando os resultados do estudo forem divulgados, sua identidade não será revelada. Você tem o direito de acessar, corrigir e fazer uma cópia dos seus registros relacionados à pesquisa. Você também pode pedir ao pesquisador para ver seus registros relacionados à pesquisa. Caso deseje retirar sua permissão de uso e divulgação dos seus dados pessoais de saúde, você deve informar ao pesquisador e se possível, ao CEP através das informações de contato descritas neste termo de consentimento.

### **CONSENTIMENTO DE PARTICIPAÇÃO**

Declaro ter lido e entendido todo o conteúdo do **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, versão 2.0 de 28 de abril de 2017**. Tive oportunidade de discutir com o pesquisador do estudo e me sinto suficientemente familiarizado com o estudo para dar o meu consentimento voluntário para a minha participação neste estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - Versão 2.0 de 28 de abril de 2017.

Rubricas:

Página 4 de 6

[Participante da Pesquisa/Representante Legal]

[Testemunha]

[Pesquisador]

procedimentos realizados e possíveis desconfortos, bem como as garantias de confidencialidade e de esclarecimento permanentes. Ficou claro também que a minha participação não me trará despesas e que a qualquer momento eu posso retirar o consentimento da minha participação no estudo sem prejuízos ao acompanhamento médico que eu tenha direito na instituição.

Concordo, voluntariamente, em participar do estudo "**Análise da variação de temperatura de medicamentos biológicos armazenados em domicílio de pacientes portadores de artrite reumatoide, espondilite anquilosante e artrite psoriásica que são dispensados pelo Sistema único de Saúde (SUS)**". Eu recebi uma via assinada, datada e com todas as páginas rubricadas deste consentimento e minhas dúvidas foram esclarecidas de maneira satisfatória e em linguagem que posso facilmente entender. Entendo que a outra via também assinada, datada e com todas as páginas rubricadas deste termo de consentimento será armazenada nos arquivos do pesquisador.

Ao assinar este termo de consentimento, não estou abrindo mão dos meus direitos legais e estou autorizando o acesso, o uso e a transferência dos meus dados pessoais, de forma anônima e confidencial, conforme descrito neste consentimento livre e esclarecido.

#### Participante da Pesquisa

\_\_\_\_\_  
Nome do Participante da Pesquisa (Por extenso)

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Participante da Pesquisa

\_\_\_\_\_  
Data

#### **Pesquisador responsável pela aplicação do termo de consentimento livre e esclarecido:**

Atesto que o Participante da Pesquisa acima (e/ou o representante legalmente autorizado identificado abaixo) teve tempo suficiente para considerar essas informações, teve a oportunidade de fazer perguntas e concordou voluntariamente em participar deste estudo e recebeu uma via assinada deste termo de consentimento.

\_\_\_\_\_  
Nome do Pesquisador do Estudo (Por extenso)

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Pesquisador do Estudo

\_\_\_\_\_  
Data

#### **Testemunha (se aplicável)**

Caso o participante seja analfabeto, semianalfabeto ou portador de deficiência auditiva e/ou visual, a testemunha, isenta de vínculos com a equipe de pesquisa, declara que as informações escritas neste termo de consentimento livre e esclarecido foram explicadas para o participante da pesquisa e

aparentemente compreendidas por ele(a), que deu seu consentimento informado de forma voluntária.

\_\_\_\_\_  
Nome da testemunha imparcial (Por extenso)

\_\_\_\_\_  
Assinatura da testemunha imparcial

\_\_\_\_\_  
Data

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - Versão 2.0 de 28 de abril de 2017.

Rubricas:

\_\_\_\_\_  
[Participante da Pesquisa/Representante Legal]

\_\_\_\_\_  
[Testemunha]

\_\_\_\_\_  
[Pesquisador]

Página 6 de 6

## APÊNDICE 2 – FICHA CADASTRAL

Prezado paciente:

Para mantermos seus dados atualizados em nosso banco de dados, pedimos a gentileza de preencher todos os campos solicitados abaixo:

Por favor, selecione seu **diagnóstico inicial**:

- ( ) Artrite Reumatóide  
 ( ) Artrite Psoriásica  
 ( ) Espondilite Anquilosante

Data do diagnóstico: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ (Se souber)

**Nome completo:**

\_\_\_\_\_

Sexo: ( ) Feminino ( ) Masculino

Data Nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**Endereço completo:**

\_\_\_\_\_

Número: \_\_\_\_\_ Complemento: \_\_\_\_\_

Bairro: \_\_\_\_\_

CEP: \_\_\_\_\_ Estado: \_\_\_\_\_

Cidade: \_\_\_\_\_

**Telefones** (colocar todos possíveis):

Celular: \_\_\_\_\_

Residência: \_\_\_\_\_

Trabalho: \_\_\_\_\_

E-mail: \_\_\_\_\_

Se possível, coloque mais de um contato (cônjuge, parentes, amigos, vizinho, etc):

Nome completo:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Telefones:

---

---

Nome completo:

---

---

Telefones:

---

---

Nome completo:

---

---

Telefones:

---

---

A partir deste momento, a fim de proteger sua identidade e manter os seus dados confidenciais, o (a) senhor (a) não será identificado pelo nome, mas sim por um código numérico de 3 dígitos e as iniciais do seu nome.

Sendo assim, sua identificação para esta pesquisa será:

**Código:** \_\_\_\_\_ **Iniciais:** \_\_\_\_\_

**Muito obrigado!!!**

Assinatura do participante ou representante legal:

---

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**APÊNDICE 3 – QUESTIONÁRIO SÓCIOECONÔMICO****Código do paciente:** \_\_\_\_\_**Iniciais:** \_\_\_\_\_

1) A casa onde você mora é?

- Própria             Alugada             Cedida

2) Sua casa está localizada em?

- Zona rural                             Zona urbana  
 Comunidade indígena             Comunidade quilombola

3) Qual é o seu nível de escolaridade?

- Ensino fundamental incompleto (antigo primário e ginásio)  
 Ensino fundamental completo (antigo primário e ginásio)  
 Ensino Médio incompleto (antigo 2º grau)  
 Ensino Médio completo (antigo 2º grau)  
 Ensino Superior incompleto  
 Ensino Superior completo  
 Especialização  
 Pós Graduação             Mestrado  
 Doutorado             Pós Doutorado  
 Não estudou  
 Não sei  
 Analfabeto (a)

4) Somando a sua renda com a renda das pessoas que moram com você, quanto é, aproximadamente, a renda familiar mensal?

- Nenhuma renda.  
 Até 1 salário mínimo (até R\$ 937,00)  
 De 1 a 3 salários mínimos (de R\$ 937,01 até R\$ 2.811,00)  
 De 3 a 6 salários mínimos (de R\$ 2.811,01 até R\$ 5.622,00)  
 De 6 a 9 salários mínimos (de R\$ 5.622,01 até R\$ 8.433,00)  
 De 9 a 12 salários mínimos (de R\$ 8.433,01 até R\$ 11.244,00)  
 De 12 a 15 salários mínimos (de R\$ 11.244,01 até R\$ 14.055,00)  
 Mais de 15 salários mínimos (mais de R\$ 14.055,01)

5) Em que você trabalha atualmente?

- No lar (sem remuneração)  
 Não trabalho

- Aposentado (a)
  - Voluntário (a)
  - Não aplicável
  - Outro/profissão:
- 
- 

6) Quantas horas semanais você trabalha?

- Não aplicável
- Sem jornada fixa, até 10 horas semanais.
- Trabalho em tempo integral (> 36 horas por semana)
- Trabalho meio período (25-36 horas por semana)
- Trabalho meio período (17-24 horas por semana)
- Trabalho meio período (9-16 horas por semana)
- Trabalho meio período ( $\leq$  8 horas por semana)
- Desempregado (a), relacionado a incapacidade ocasionada pela minha doença
- Desempregado (a), não relacionado a incapacidade ocasionada pela minha doença
- Estudante, tempo integral
- Estudante, meio período
- Outro: \_\_\_\_\_

Assinatura do participante ou representante legal:

---

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**APÊNDICE 4 – QUESTIONÁRIO REFERENTE AO ARMAZENAMENTO  
DOMICILIAR DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS UTILIZADOS EM DOENÇAS  
REUMÁTICAS EM PACIENTES DO SUS**

**Código do paciente:** \_\_\_\_\_

**Iniciais:** \_\_\_\_\_

**Paciente portador de:**

Artrite Reumatóide       Espondilite Anquilosante       Artrite Psoriásica

1) Medicamento:

Humira® (Adalimumabe)       Cimzia® (Cerolizumabe pegol)  
 Enbrel® (Etanercepte)       Remicade® (Infliximabe)  
 Simponi® (Golimumabe)       Orencia® (Abatacepte)  
 MabThera® (Rituximabe)       Actemra® (Tocilizumabe)  
 Cosentyx™ (Secuquinumabe)

2) Há quanto tempo o (a) senhor (a) usa o medicamento biológico acima citado?

\_\_\_\_\_

3) Marca do refrigerador: \_\_\_\_\_

4) Modelo: \_\_\_\_\_

5) Volume (Litros): \_\_\_\_\_

6)  Duplex       Frost-Free       Frigobar

7) Sua geladeira possui alarme?  Sim       Não

8) Possui mais de um refrigerador em sua residência?  Sim  Não

Se sim, quantos? \_\_\_\_\_

9) Número de pessoas que residem na casa, por sexo e grupo de idade:

SEXO MASCULINO	
Faixa etária	Número de indivíduos
0 a 4 anos	
5 a 9 anos	
10 a 14 anos	
15 a 19 anos	

SEXO FEMININO	
Faixa etária	Número de indivíduos
0 a 4 anos	
5 a 9 anos	
10 a 14 anos	
15 a 19 anos	

20 a 24 anos	
25 a 29 anos	
30 a 34 anos	
35 a 39 anos	
40 a 44 anos	
45 a 49 anos	
50 a 54 anos	
55 a 59 anos	
60 a 64 anos	
65 a 69 anos	
70 a 74 anos	
75 a 79 anos	
80 a 84 anos	
85 a 89 anos	
90 a 94 anos	
95 a 99 anos	
100 anos ou mais	

20 a 24 anos	
25 a 29 anos	
30 a 34 anos	
35 a 39 anos	
40 a 44 anos	
45 a 49 anos	
50 a 54 anos	
55 a 59 anos	
60 a 64 anos	
65 a 69 anos	
70 a 74 anos	
75 a 79 anos	
80 a 84 anos	
85 a 89 anos	
90 a 94 anos	
95 a 99 anos	
100 anos ou mais	

10) Qual a sua função na sua família? Por exemplo, pai de família, mãe, etc.:

---



---

11) Horário (s) de maior (es) frequência de abertura da porta do seu refrigerador:

---



---



---

12) Qual o local do refrigerador em que o (a) senhor (a) guarda sua medicação?

- Prateleira/gaveta logo abaixo do freezer (compartimentos extra frios)
- Prateleiras: fundos, próximo à parede
- Prateleiras: parte da frente
- Prateleiras: lateral, próximo à parede
- Prateleira/gaveta acima da gaveta (parte de baixo de seu refrigerador – tampa da gaveta de legumes)
- Porta da geladeira
- No dispenser de latas, se houver, na porta
- No dispenser de latas, se houver, abaixo do freezer

13) O (a) senhor (a) armazena alimentos no mesmo refrigerador?

- Sim       Não

14) Se sim, o (a) senhor (a) costuma armazenar sua medicação no mesmo local da geladeira onde guarda os alimentos?  Não aplicável

---

---

15) O (a) senhor (a) costuma guardar alimentos ainda quentes no seu refrigerador?  Não aplicável

---

---

16) Se sim, o (a) senhor (a) tem o hábito de guardar estes alimentos perto da sua medicação?  Não aplicável

---

---

17) Como o (a) senhor (a) foi orientado a armazenar esta medicação em sua residência?

---

---

---

---

Quem orientou o (a) senhor (a) a armazenar esta medicação?

---

---

18) Já faltou energia elétrica em sua casa?  Sim  Não

19) Se sim, o que o (a) senhor (a) fez com a medicação biológica?

---

---

---

---

Assinatura do participante ou representante legal:

---

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**ANEXO 1 – TAGTEMP STICK – DATA LOGGER PORTÁTIL DE TEMPERATURA  
USB**



# TagTemp Stick

O **TagTemp Stick** é um registrador eletrônico (data logger) de temperatura compacto e robusto que dispensa uso de cabos para sua configuração e coleta de dados. Conecta diretamente à interface USB de computadores Windows para comunicação com o **LogChartII**, o software de configuração e análise de dados para os data loggers da família TagTemp. O **TagTemp Stick** tem sensor de temperatura interno de grande exatidão e é à prova d'água, podendo operar imerso a até 1m de profundidade.

É o produto ideal para registro de temperatura no transporte e armazenagem de produtos resfriados e congelados, como vacinas, hemoderivados e alimentos. Tem ampla aplicação também nas áreas de biologia, química, farmácia, logística e indústrias em geral.



## Características

- Faixa de medida: Temperatura: -20,0 °C a 70,0 °C.
- Precisão das medidas:
  - ± 0,5 °C @ 25 °C;
  - ± 1 °C máx. ao longo de toda a faixa de medida.
- Resolução das medidas: Temperatura: 0,1 °C.
- Capacidade da memória: 32.000 (32 k) registros.
- Intervalo entre medidas:
  - Mínimo de 5 segundos;
  - Máximo de 18 horas.
- Alimentação: Bateria de lítio de 3,0 V (CR2032), interna.
- Autonomia estimada da bateria:
  - Acima de 400 dias – Intervalo de aquisição de 1 minuto;
  - Acima de 500 dias – Intervalo de aquisições de 30 minutos;

26/02/2019

NOVUS Produtos Eletrônicos - TagTemp Stick

- Temperatura de trabalho: De  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ .
- Alojamento: Poliamida.
- Grau de proteção: até IP67.
- Dimensões: 78 x 23 x 10 mm.
- Tempo de transferência de dados equipamento / PC:
  - Proporcional ao número de registros;
  - 20 segundos para 32.000 registros.
- Interface com o PC: Conector USB.
- Ambiente de operação do software LogChart II:
  - Software Configurador para Windows 8, 7 e XP;
  - Menus em Português, Inglês ou Espanhol;
  - Configura, lê e apresenta dados na tela;

[www.novus.com.br](http://www.novus.com.br)

**NOVUS**  
Medimos, Controlamos, Registramos

**ANEXO 2 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM  
PESQUISA EM SERES HUMANOS DO CHC/UFPR**



UFPR - HOSPITAL DE  
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO PARANÁ -



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** ANÁLISE DA VARIAÇÃO DE TEMPERATURA DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS ARMAZENADOS EM DOMICÍLIO DE PACIENTES PORTADORES DE ARTRITE REUMATÓIDE, ESPONDILITE ANQUILOSANTE E ARTRITE PSORIÁSICA QUE SÃO DISPENSADOS PELO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE (SUS)

**Pesquisador:** Valderilio Feijó Azevedo

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 66073817.0.0000.0096

**Instituição Proponente:** EDUMED EDUCACAO EM SAUDE S/S LTDA

**Patrocinador Principal:** EDUMED EDUCACAO EM SAUDE S/S LTDA

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.130.808

#### Apresentação do Projeto:

A população deste estudo será constituída por indivíduos acima de 18 anos, sem distinção de sexo e etnia, orientação sexual e identidade de gênero, classes e grupos sociais, entre outras que sejam pertinentes à descrição da população, pois esta distinção não será significativa para a análise dos resultados da pesquisa. Os participantes devem ter o diagnóstico de artrite reumatoide, espondilite anquilosante ou artrite psoriásica. Estes, por sua vez, devem estar fazendo uso de medicação biológica para tratar sua enfermidade dispensada exclusivamente pelo SUS. Pacientes que obtém estas medicações por via de clínicas privadas ou outros estabelecimentos de saúde, que não o SUS, não serão válidos para nossa pesquisa. As fontes utilizadas nesta pesquisa serão os questionários respondidos pelos participantes e os gráficos de variação de temperatura medidos na residência destes.

#### Objetivo da Pesquisa:

Objetivo geral

Verificar se armazenamento domiciliar de medicamentos biológicos dispensados pelo SUS encontra-se em acordo com as normas especificadas pelos fabricantes.

**Endereço:** Rua Gal. Carneiro, 181

**Bairro:** Alto da Glória

**CEP:** 80.060-900

**UF:** PR

**Município:** CURITIBA

**Telefone:** (41)3360-1041

**Fax:** (41)3360-1041

**E-mail:** cep@hc.ufpr.br



UFPR - HOSPITAL DE  
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO PARANÁ -



Continuação do Parecer: 2.130.808

#### Objetivo específicos

Verificar se variáveis como alimentos, local de armazenamento da medicação no refrigerador, número de pessoas que reside na casa, frequência de abertura da porta do refrigerador, horário de maior frequência no uso do refrigerador, nível socioeconômico, entre outros fatores externos interferem no correto armazenamento do medicamento biológico.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

##### Riscos

Conforme consta no projeto detalhado do estudo, a participação dos entrevistados não envolve praticamente nenhum risco a sua saúde, visto que a metodologia do trabalho é a coleta de dados a partir da aplicação de questionários e da avaliação dos gráficos feito por um termometro validado no refrigerador do participante. Contudo, o fato de envolver informações sobre a vida pessoal pode criar constrangimento ao paciente. O desconforto e a vulnerabilidade serão atenuados pelo anonimato e pela liberdade de os participantes se sentirem confortáveis pois poderão escolher responder ou não às perguntas. O participante será informado caso algum novo risco ou desconforto seja identificado durante o estudo, ou outras informações que possam alterar a decisão de continuar participando no estudo.

##### Benefícios

Conforme consta no projeto detalhado do estudo, os benefícios esperados com essa pesquisa são os resultados individuais que podem ser usados diretamente para uma mudança da própria terapêutica do paciente com a finalidade de otimizar e melhorar o seu tratamento. Como benefício indireto, o estudo poderá contribuir para o avanço do conhecimento médico e científico nessa área, o que pode beneficiar, futuramente, pacientes que utilizam medicações termolábeis.

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A pesquisa está bem fundamentada teórica e metodologicamente. O perfil de riscos e benefícios é favorável. Os resultados da pesquisa poderão contribuir para o desenvolvimento de estratégias que conscientizem os usuários de medicamentos biológicos sobre a forma correta de armazenar estes medicamentos, assim como, sobre a importância do correto armazenamento para a qualidade e efetividade destes fármacos.

#### **Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Ver item para Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações.

**Endereço:** Rua Gal. Carneiro, 181

**Bairro:** Alto da Glória

**CEP:** 80.060-900

**UF:** PR

**Município:** CURITIBA

**Telefone:** (41)3360-1041

**Fax:** (41)3360-1041

**E-mail:** cep@hc.ufpr.br



UFPR - HOSPITAL DE  
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO PARANÁ -



Continuação do Parecer: 2.130.808

**Recomendações:**

É obrigatório trazer ao CEP/HC uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido que foi aprovado, para assinatura e rubrica. Após, xerocar este TCLE em duas vias, uma ficará com o pesquisador e uma para o participante da pesquisa.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Abaixo segue o parecer do projeto de pesquisa, considerando as respostas apresentadas pelo Pesquisador às pendências apontadas no parecer número 2.027.601 de 23 de abril de 2017.

1. É necessário que o Pesquisador encaminhe ao CEP uma declaração sobre a forma de recrutamento dos participantes para a Pesquisa, especialmente considerando que estes devem estar em uso de biológicos fornecidos exclusivamente pelo SUS. RESPOSTA: O documento "Declaração de recrutamento" foi anexo a este projeto. PARECER DO CEP: Pendência atendida.
  
2. Em relação ao orçamento dos termômetros, na PB-Informações básicas consta que o custo de cada termômetro é de R\$ 3,12. Favor corrigir ou esclarecer, uma vez que no orçamento o custo de cada termômetro é de U\$ 41,00. RESPOSTA: O valor total de R\$ 5.722,60 colocado no campo "Identificação de orçamento" e refere-se ao valor total dos 40 termômetros, convertidos em Real no dia em que o projeto foi incluído na Plataforma Brasil. Foi incluído um valor diferente do valor real da soma total, por erro de digitação. Por este motivo, o valor total dos termômetros foi atualizado de acordo com a cotação do dólar de 01/05/2017, valor de R\$ 3,18, totalizando o valor de R\$ 5.215,20. PARECER DO CEP: Pendência atendida.
  
3. No projeto detalhado, página 11, consta nos critérios de exclusão: "Pacientes que não estão dispostos ou não são capazes de aderir ao uso de um dispositivo de coleta de dados para registrar diretamente os dados do paciente". Pendência: explicar que tipo de dados serão coletados do paciente através de um dispositivo e encaminhar a descrição do mesmo. RESPOSTA: Este item foi revisado e atualizado, visando atender à recomendação deste Comitê. O texto atualizado ficou da seguinte forma: "Pacientes que não estão dispostos ou não concordarem em utilizar o termômetro que será disponibilizado pela equipe de pesquisa para registrar a variação de temperatura de seu refrigerador". O campo "critérios de exclusão" da Plataforma Brasil foi atualizado. PARECER DO CEP: Pendência atendida.

**Endereço:** Rua Gal. Carneiro, 181  
**Bairro:** Alto da Glória **CEP:** 80.060-900  
**UF:** PR **Município:** CURITIBA  
**Telefone:** (41)3360-1041 **Fax:** (41)3360-1041 **E-mail:** cep@hc.ufpr.br



UFPR - HOSPITAL DE  
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO PARANÁ -



Continuação do Parecer: 2.130.808

4. Em relação ao TCLE v.1.0 de 27/03/2017:

a) Pendências gerais: reformular o TCLE para que o foco do documento seja o armazenamento dos medicamentos biológicos e não suas indicações clínicas, para que o mesmo fique em conformidade com os objetivos da pesquisa. Informar no documento os horários em que os pesquisadores estão disponíveis para contato no celular e o horário de funcionamento do CEP. RESPOSTA: Para atender esta solicitação, o termo de consentimento foi reformulado. As informações sobre as doenças (indicação clínica) foram revisadas, a fim de manter o foco no objetivo da pesquisa. Segue anexo TCLE versão 2.0 de 27 de abril de 2017, versão com alterações destacadas e versão limpa. PARECER DO CEP: Pendência atendida.

b) Na página 2, último parágrafo, deixar claro para o participante da pesquisa que ele terá que permitir o acesso de um membro da equipe em sua residência e o número de vezes que isso irá acontecer. Neste parágrafo consta que o termômetro será fornecido pela equipe, porém não está claro quem irá colocar o termômetro na geladeira do participante, se ele mesmo ou um membro da equipe. RESPOSTA: Para atender esta solicitação foram incluídos dois textos:

b.1) "Para isso, o senhor (a) terá que permitir o acesso de um membro da equipe em sua residência em dias e horários previamente marcados com a equipe de pesquisa para colocação e retirada do aparelho, ou seja, um membro da equipe irá até a sua residência duas vezes."

b.2) "Não será necessário que o senhor (a) faça qualquer ação com este aparelho, a não ser deixá-lo no mesmo local do refrigerador durante o tempo necessário de três dias".

PARECER DO CEP: Pendência atendida.

c) Na página 3, item "POSSÍVEIS RISCOS E DESCONFORTOS", consta:

"O incorreto armazenamento da medicação biológica pode lhe trazer riscos em relação ao seu tratamento. A medicação que não é armazenada corretamente pode sofrer alterações em sua fórmula e, desta forma, seu tratamento pode não ter a eficácia esperada". Pendência: é necessário que o pesquisador retire o texto citado acima considerando que a qualidade do medicamento ou sua efetividade no tratamento não serão avaliados no estudo. Reformular este item detalhando os riscos inerentes à metodologia empregada na pesquisa, como por exemplo, responder a

**Endereço:** Rua Gal. Carneiro, 181

**Bairro:** Alto da Glória

**CEP:** 80.060-900

**UF:** PR

**Município:** CURITIBA

**Telefone:** (41)3360-1041

**Fax:** (41)3360-1041

**E-mail:** cep@hc.ufpr.br



UFPR - HOSPITAL DE  
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO PARANÁ -



Continuação do Parecer: 2.130.808

questionários e receber um membro da equipe da pesquisa em sua casa. RESPOSTA: Para atender esta solicitação o texto mencionado foi retirado, e foi incluído dois trechos:

c.1) Pode haver constrangimento em relação ao paciente ter de receber um membro da equipe em sua residência ou até mesmo no momento de responder os questionários desta pesquisa. Um questionário pode conter perguntas de natureza delicada. Caso tenha dúvidas após preencher o questionário, fale com o pesquisador responsável ou um membro da equipe.

c.2) Não haverá riscos em relação à metodologia desta pesquisa.

PARECER DO CEP: Pendência atendida.

d) Na página 3, item "POSSÍVEIS BENEFÍCIOS", consta:

"O armazenamento adequado é fundamental para manter a qualidade, conservação e eficácia dos medicamentos. O correto armazenamento pode otimizar seu tratamento, uma vez que a medicação atende às instruções do fabricante". Pendência: o pesquisador deverá informar de forma clara que o participante da pesquisa não terá qualquer benefício em participar da mesma, se for este o caso. RESPOSTA: O parágrafo citado foi retirado, uma vez que o paciente não terá benefício direto com esta pesquisa. PARECER DO CEP: Pendência atendida.

e) Na página 4, item "DIVULGAÇÃO DOS DADOS DA PESQUISA", consta:

"Ao decidir participar deste estudo, você concorda com o acesso, coleta, processamento e transferência das informações de sua saúde, de forma anônima e confidencial". Pendência: é necessário que o pesquisador esclareça quais informações da saúde do participante de pesquisa serão acessados, coletados, processados, pois nos objetivos do estudo não estão previstas essas etapas, assim como não estão justificadas as finalidades de cada uma. RESPOSTA: O parágrafo citado foi retirado, atendendo à especificação do Comitê. PARECER DO CEP: Pendência atendida.

5. Em relação a área temática especial assinalada na pagina 2 da Plataforma Brasil (Área Temática: Equipamentos e dispositivos terapêuticos, novos ou não registrados no País;), favor rever. Caso seja mantida esta área o projeto irá para análise automática da CONEP. RESPOSTA: Este campo não é aplicável e portanto foi desmarcado da Plataforma Brasil. PARECER DO CEP: Pendência atendida.

**Endereço:** Rua Gal. Carneiro, 181

**Bairro:** Alto da Glória

**CEP:** 80.060-900

**UF:** PR

**Município:** CURITIBA

**Telefone:** (41)3360-1041

**Fax:** (41)3360-1041

**E-mail:** cep@hc.ufpr.br



UFPR - HOSPITAL DE  
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO PARANÁ -



Continuação do Parecer: 2.130.808

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012 e na Norma Operacional Nº 001/2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto conforme proposto para início da Pesquisa. Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos. Manter os documentos da pesquisa arquivado.

É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento dos projetos, por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_886240.pdf	04/05/2017 21:25:17		Aceito
Declaração de Pesquisadores	03_Declaracao_Recrutamento.doc	04/05/2017 21:24:37	Valderilio Feijó Azevedo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	02_TCLE_V2_0_27Abr2017_limpo.docx	04/05/2017 21:24:08	Valderilio Feijó Azevedo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	02_TCLE_V2_0_27Abr2017_alteracoes_destacadas.docx	04/05/2017 21:24:00	Valderilio Feijó Azevedo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	01_Projeto_Detalhado_V2_limpo.docx	04/05/2017 21:23:49	Valderilio Feijó Azevedo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	01_Projeto_Detalhado_V2_alteracoes_destacadas.docx	04/05/2017 21:23:37	Valderilio Feijó Azevedo	Aceito
Outros	00_Carta_Encaminhamento_Resposta_Pendencia.pdf	04/05/2017 21:23:25	Valderilio Feijó Azevedo	Aceito
Outros	00_Carta_Encaminhamento_Resposta_Pendencia.docx	04/05/2017 21:22:53	Valderilio Feijó Azevedo	Aceito
Declaração de Pesquisadores	20_DECLARACAO_DE_COMPROMISSO_DOS_PESQUISADORES.pdf	22/03/2017 15:05:33	Gláucia Santin	Aceito

**Endereço:** Rua Gal. Carneiro, 181

**Bairro:** Alto da Glória

**CEP:** 80.060-900

**UF:** PR

**Município:** CURITIBA

**Telefone:** (41)3360-1041

**Fax:** (41)3360-1041

**E-mail:** cep@hc.ufpr.br



UFPR - HOSPITAL DE  
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO PARANÁ -



Continuação do Parecer: 2.130.808

Declaração de Pesquisadores	19_TERMOS DE COMPROMISSO PARA UTILIZACAO DE DADOS DE ARQUIVOS.pdf	22/03/2017 15:05:15	Gláucia Santin	Aceito
Declaração de Pesquisadores	18_DECLARACAO DE USO ESPECIFICO DO MATERIAL E OU DADOS COLETADOS.pdf	22/03/2017 15:04:58	Gláucia Santin	Aceito
Declaração de Pesquisadores	17_DECLARACAO DE TORNAR PUBLICOS OS RESULTADOS.pdf	22/03/2017 15:04:37	Gláucia Santin	Aceito
Declaração de Pesquisadores	16_TERMOS DE CONFIDENCIALIDADE.pdf	22/03/2017 15:04:20	Gláucia Santin	Aceito
Declaração de Pesquisadores	15_CONCORDANCIA DAS UNIDADES E SERVICOS ENVOLVIDOS.pdf	22/03/2017 15:03:56	Gláucia Santin	Aceito
Declaração de Pesquisadores	14_QUALIFICACAO DE TODOS OS PESQUISADORES E COLABORADORES.pdf	22/03/2017 15:03:01	Gláucia Santin	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	12_DECLARACAO INFRAESTRUTURA EDUMED.pdf	22/03/2017 15:01:48	Gláucia Santin	Aceito
Declaração de Pesquisadores	13_TERMOS DE RESPONSABILIDADE COM A PESQUISA.pdf	22/03/2017 15:01:19	Gláucia Santin	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	11_DECLARACAO INSTITUICAO COPARTICIPANTE.pdf	22/03/2017 15:00:46	Gláucia Santin	Aceito
Declaração de Pesquisadores	10_DECLARACAO DO ORIENTADOR DO ALUNO.pdf	22/03/2017 14:58:50	Gláucia Santin	Aceito
Outros	00_CARTA DE ENCAMINHAMENTO DO PESQUISADOR AO CEP.pdf	22/03/2017 14:58:22	Gláucia Santin	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	22/03/2017 14:57:38	Gláucia Santin	Aceito
Orçamento	09_Orçamento_Termometros.doc	22/03/2017 09:58:17	Gláucia Santin	Aceito
Outros	08_CV_Vinicius_Villarreal.doc	22/03/2017 09:57:26	Gláucia Santin	Aceito
Outros	07_CV_Mariana_Magnabosco.doc	22/03/2017 09:56:41	Gláucia Santin	Aceito
Outros	06_CV_Glucia_Santin.docx	22/03/2017 09:55:31	Gláucia Santin	Aceito
Outros	05_Questionario_Socioeconomico_Versao_20Fev2017.docx	22/03/2017 09:54:33	Gláucia Santin	Aceito
Outros	04_Questionario_do_paciente_referente aos seus habitos e modelo de refrigerador_Versao20Fev2017.docx	22/03/2017 09:53:57	Gláucia Santin	Aceito
Outros	03_Ficha_Cadastral_14Fev2017.docx	22/03/2017 09:43:47	Gláucia Santin	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de	02_TCLE_V1_0_20Mar2017.docx	22/03/2017 09:43:06	Gláucia Santin	Aceito

**Endereço:** Rua Gal. Carneiro, 181

**Bairro:** Alto da Glória

**CEP:** 80.060-900

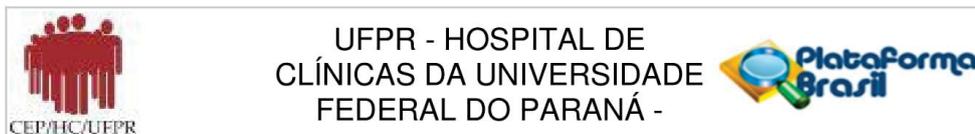
**UF:** PR

**Município:** CURITIBA

**Telefone:** (41)3360-1041

**Fax:** (41)3360-1041

**E-mail:** cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 2.130.808

Ausência	02_TCLE_V1_0_20Mar2017.docx	22/03/2017 09:43:06	Gláucia Santin	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	01_Projeto_Detalhado.docx	22/03/2017 09:42:48	Gláucia Santin	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

CURITIBA, 21 de Junho de 2017

---

**Assinado por:**  
**maria cristina sartor**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Rua Gal. Carneiro, 181  
**Bairro:** Alto da Glória **CEP:** 80.060-900  
**UF:** PR **Município:** CURITIBA  
**Telefone:** (41)3360-1041 **Fax:** (41)3360-1041 **E-mail:** cep@hc.ufpr.br