



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Nuno Alexandre Rama Abrunheiro

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Avaliação do perfil de segurança do baricitinib em doentes com artrite reumatoide” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Dora Pereira, do Dr. Ricardo Andrade e do Professor Doutor Carlos Miguel Costa Alves, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2020



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Nuno Alexandre Rama Abrunheiro

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Avaliação do perfil de segurança do baricitinib em doentes com artrite reumatoide” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Dora Pereira, do Dr. Ricardo Andrade e do Professor Doutor Carlos Miguel Costa Alves apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2020

Eu, Nuno Alexandre Rama Abrunheiro, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2015237818, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Avaliação do perfil de segurança do baricitinib em doentes com artrite reumatoide” apresentadas à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 21 de setembro de 2020.



(Nuno Alexandre Rama Abrunheiro)

Agradecimentos

Aos meus pais, irmão, afilhada e cunhada, pelo que representam na minha vida.

À Rita, pelo amor, pelo apoio incondicional e pela paciência.

Aos primos, pela amizade e carinho.

Aos bons amigos e amigas que me acompanharam neste percurso.

À Imperial TAFFUC, pelas amizades e pelos momentos que vivemos.

Ao Professor Doutor Carlos Alves, pela ajuda e pela disponibilidade que sempre demonstrou.

A toda a equipa da Farmácia Dias Amaral, pelo carinho com que me receberam e pelos ensinamentos que me transmitiram.

À Owlpharma, pela oportunidade que me proporcionou.

A Coimbra, pelos cinco anos inesquecíveis.

Índice

Parte I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas	7
1. Introdução.....	8
2. Análise SWOT	9
2.1 Pontos Fortes.....	9
2.1.1 Localização da farmácia e utentes	9
2.1.2 Equipa.....	9
2.1.3 Importância do <i>Back Office</i>	10
2.1.4 Oferta diversificada.....	11
2.1.5 <i>Software 4DigitalCare</i> ®	11
2.1.6 Discussão de Casos Clínicos	12
2.1.7 Serviço prestado aos lares	12
2.2 Pontos Fracos.....	12
2.2.1 Denominação comercial dos medicamentos	12
2.2.2 Receitas manuais.....	13
2.3 Oportunidades.....	13
2.3.1 Formações.....	13
2.3.2 Medição de parâmetros bioquímicos e tensão arterial	14
2.3.3 Papel da farmácia em plena pandemia	14
2.4 Ameaças	15
2.4.1 Desvalorização do papel do farmacêutico	15
2.4.2 Banalização da toma de medicamentos	15
3. Casos Clínicos.....	16
4. Considerações Finais	19
5. Bibliografia.....	20

Parte II – Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Lista de Abreviaturas	22
1. Introdução.....	23
2. Owlpharma – Consulting, Lda.....	24
3. Análise SWOT	24
3.1 Pontos Fortes.....	25
3.1.1 Formações internas	25
3.1.2 Equipa de trabalho	25
3.1.3 Diversidade de tarefas realizadas	26
3.1.4 Confiança e autonomia	26
3.1.5 Teletrabalho	27
3.2 Pontos Fracos.....	27
3.2.1 Volume de trabalho variável	27
3.2.2 Isolamento e falta de <i>feedback</i>	28
3.3 Oportunidades.....	28
3.3.1 Estágio em Assuntos Regulamentares e Farmacovigilância	28
3.3.2 Desenvolvimento de competências.....	29
3.4 Ameaças	29
3.4.1 Caráter opcional do estágio curricular.....	29

4. Considerações Finais	30
5. Bibliografia.....	31
Parte III – “Avaliação do perfil de segurança do baricitinib em doentes com artrite reumatoide”	
Lista de Abreviaturas	33
Resumo	34
Abstract	35
1. Introdução.....	36
2. Artrite Reumatoide.....	37
2.1 Definição, epidemiologia e perspetiva atual	37
2.2 Fisiopatologia	37
2.3 Fatores de risco, diagnóstico e classificação	38
2.4 Tratamento.....	39
2.4.1 Abordagens terapêuticas	39
2.4.2 Terapêutica convencional.....	40
2.4.3 Nova geração terapêutica	41
2.4.4 Diretrizes clínicas	42
2.4.5 Tratamentos não farmacológicos	43
3. Baricitinib	44
3.1 Enquadramento histórico	44
3.2 Papel das citocinas na inflamação	44
3.3 Mecanismo de ação	44
3.4 Farmacocinética.....	45
3.5 Potenciais interações	45
3.6 Efeitos secundários	46
4. Meta-análise	47
4.1 Definição.....	47
4.2 Modelos estatísticos.....	47
4.3 Heterogeneidade	48
4.4 <i>Forest plot</i>	48
4.5 PRISMA.....	49
4.6 Viés de publicação	49
5. Avaliação do perfil de segurança do baricitinib	50
5.1 Métodos	50
5.2 Resultados.....	50
5.3 Discussão.....	56
6. Conclusão	57
7. Bibliografia.....	58

Parte I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas

FC – Farmácia Comunitária

FDA – Farmácia Dias Amaral

SWOT – *Strenghts, Weaknesses, Opportunities and Threats*

I. Introdução

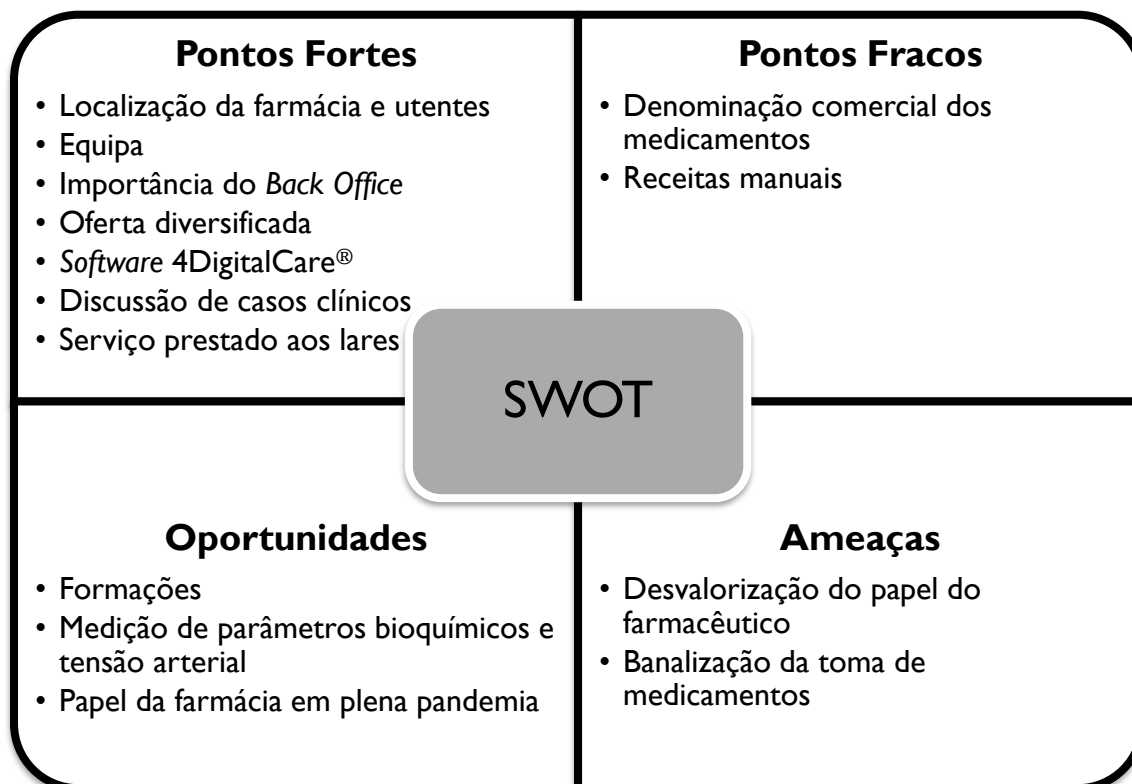
O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) pretende formar profissionais de saúde especialistas do medicamento e, ainda que o conteúdo do ato farmacêutico integre diferentes áreas do exercício profissional, o farmacêutico assume particular destaque ao nível da farmácia comunitária (FC). Esta é uma área que exige um enorme sentido de responsabilidade, na medida em que representa muitas vezes, e cada vez mais, o primeiro contacto entre a população e os cuidados de saúde. O farmacêutico comunitário desempenha assim um papel extremamente importante na promoção da saúde e do bem-estar do doente, assente na relação de confiança que foi sendo construída ao longo dos tempos.

Os cinco anos de curso culminam com a realização de um estágio em FC que constitui para muitos estudantes o primeiro contacto com o mundo profissional e que vai permitir consolidar os conhecimentos técnico-científicos adquiridos ao longo de todo o percurso académico. Desta forma, são desenvolvidas as ferramentas necessárias para que a integração no mercado de trabalho flua com maior simplicidade e naturalidade.

Assim sendo, realizei o meu estágio em FC entre 6 de janeiro e 29 de maio de 2020, tendo existido um período de suspensão devido à crise pandémica que se instalou. Para tal, integrei a equipa da Farmácia Dias Amaral (FDA), sob a orientação da Dra. Dora Pereira e coorientação da restante equipa técnica.

Serve o presente relatório, estruturado sob a forma de análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), para expor, de um modo sucinto e assumindo uma postura crítica, a minha experiência ao longo deste estágio, evidenciando os aspetos que melhor contribuíram para o meu enriquecimento pessoal enquanto futuro farmacêutico e destacando também algumas lacunas que considero não terem sido completamente preenchidas.

2. Análise SWOT



2.1 Pontos Fortes

2.1.1 Localização da farmácia e utentes

A FDA está inserida no centro da vila de Arazede, pertencente ao concelho de Montemor-o-Velho, e sendo este um meio rural, os seus utentes são maioritariamente utentes habituais. Esta proximidade entre a farmácia e a população revelou ser muito importante na questão do atendimento ao público, uma vez que sentia um carinho e uma recetividade por parte da comunidade muito fortes, que me ajudaram a superar alguma insegurança inicial. Adicionalmente, foi-me permitido criar um contacto mais próximo com o utente, acompanhar a sua evolução clínica e receber o seu *feedback*.

A meu ver, estes são aspetos que representam uma mais-valia comparativamente à realidade vivida em muitas das farmácias localizadas em grandes centros urbanos.

2.1.2 Equipa

A FDA apresenta uma equipa jovem, dinâmica e qualificada, que é absolutamente crucial para o sucesso da farmácia. Esta, representou um dos pontos mais importantes do meu estágio, na medida em que senti desde o primeiro momento que pertencia de facto àquela equipa. Toda a equipa se mostrou dedicada a contribuir para a minha integração e

aprendizagem desde o primeiro dia de estágio. Por um lado, foi-me concedida autonomia e depositada confiança para realizar as várias tarefas propostas e, por outro foi-me sempre transmitida total disponibilidade para colocar questões. Este ambiente revelou ser decisivo para que a minha evolução, quer a nível técnico-científico, quer a nível humano, tenha ocorrido de forma mais célere e muito mais vincada.

Pude ainda, ao longo destes meses de estágio, constatar a importância que a união e o profissionalismo assumem para um bom funcionamento de uma instituição, com consequências diretas na qualidade do serviço prestado à população.

2.1.3 Importância do *Back Office*

A equipa da FDA assumiu um cuidado especial para comigo, proporcionando-me um estágio bem estruturado e delineado, passando, numa fase inicial por desempenhar algumas funções de *back office* e, posteriormente, pelo atendimento ao público.

O início do meu estágio ficou marcado pela receção de encomendas, uma tarefa que, apesar de simples, é extremamente importante para a correta gestão da farmácia, uma vez que deve existir um controlo rigoroso de vários fatores, como o aspeto exterior das embalagens, os prazos de validade, os preços e as quantidades efetivamente encomendadas/recebidas. Pude, desta forma, ter um primeiro contacto com os medicamentos com maior rotação, familiarizando-me com os princípios ativos e nomes comerciais, com as diversas formas farmacêuticas e ainda com os diferentes fornecedores existentes. Seguiu-se a fase de arrumação dos medicamentos/produtos, que me possibilitou integrar na logística da farmácia, tendo sempre o cuidado de verificar os prazos de validade, seguindo o princípio *first in, first out*. Ainda relativamente a tarefas de *back office*, efetuei devoluções ao fornecedor, inventário, reformulação de expositores, organização do armazém, regularização de notas de crédito de produtos devolvidos e transferência de produtos e medicamentos para o posto farmacêutico. Passadas algumas semanas, numa fase em que me senti mais preparado e seguro, passei a realizar o atendimento ao público, sempre com um elevado sentido de responsabilidade, para o qual contribuiu o apoio que toda a equipa técnica me prestou.

A diversidade de tarefas que desempenhei e a forma sequencial como foram abordadas demonstraram ser decisivas para a minha evolução enquanto futuro farmacêutico e permitiram-me compreender a amplitude das funções que são desempenhadas na FC e a sua preponderância para o bom funcionamento da mesma.

2.1.4 Oferta diversificada

A FDA é uma farmácia moderna, de grandes dimensões e com um grande volume de vendas que procura, proporcionalmente, brindar os seus utentes com um vasto leque de produtos. Por exemplo, ao nível da dermocosmética, a farmácia apresenta gamas completas de inúmeras marcas, tais como a A-Derma[®], Atashi[®], Avène[®], Bioderma[®], Caudalie[®], Ducray[®], Eucerin[®], La Roche-Posay[®], Nuxe[®], Vichy[®], entre muitas outras. No que diz respeito à puericultura, destaco a ampla diversidade de produtos de higiene, chupetas, biberões, berços, brinquedos, leites, fraldas, entre outros. Saliento ainda a gama muito variada de produtos destinados à população sénior, nomeadamente fraldas, resguardos, andarilhos e todo o material ortopédico, não necessariamente destinado a esta faixa etária. Tendo em conta que está localizada num meio rural, garante também uma extensa oferta de produtos de veterinária.

O contacto com esta diversidade de produtos e marcas foi sem dúvida um dos pontos fortes do meu estágio, visto que me permitiu alargar conhecimentos em áreas que revelam ser cada vez mais importantes para a sustentabilidade da farmácia e que indubitavelmente posicionam a mesma num patamar superior relativamente à concorrência.

2.1.5 Software 4DigitalCare[®]

O *software* utilizado na FDA é, contrariamente ao que acontece na esmagadora maioria das farmácias, o 4DigitalCare[®]. Na minha opinião, e tendo em conta a experiência com o Sifarma 2000[®] durante um estágio de verão, este é um sistema informático substancialmente mais intuitivo, completo e moderno. Neste sentido, considero que o 4DigitalCare[®] contribuiu positivamente para a minha aprendizagem e integração na farmácia, dado que rapidamente adquiri autonomia para realizar diversas tarefas de *back office* que envolviam lidar com o *software*. Penso que foi também um fator decisivo para a minha evolução no que diz respeito ao atendimento ao público. Neste caso, permite aceder ao histórico da medicação do utente (utente fidelizado) e esclarecer eventuais dúvidas referentes à informação científica do produto (indicações terapêuticas, posologia, efeitos secundários, contraindicações e interações medicamentosas) ou a informação de carácter técnico (*stock* e disponibilidade nos armazenistas). Dada a simplicidade e robustez deste sistema informático consegui rapidamente sentir-me confiante em *front office*.

2.1.6 Discussão de Casos Clínicos

Durante o estágio, particularmente na fase de atendimento ao público, fui estimulado pela equipa técnica a analisar casos práticos relativos a diferentes temas, tais como distúrbios gastrointestinais, problemas dermatológicos, afeções do foro respiratório, entre outros. Esta análise, realizada em *back office* juntamente com um membro da equipa, permitiu consolidar conhecimentos teóricos abordados no decorrer do curso, interligar a situação clínica e os produtos disponíveis na farmácia e ainda proporcionar um aconselhamento mais confiante e assertivo ao utente. Este suporte possibilitou desenvolver estratégias de *cross-selling* e *up-selling* e fomentou a minha atitude crítica no sentido de identificar possíveis problemas relacionados com os medicamentos.

2.1.7 Serviço prestado aos lares

A FDA apresenta parcerias com lares de terceira idade, sendo que o compromisso estabelecido com dois deles envolve a prestação de um serviço de saúde especializado, no qual um elemento da equipa se desloca semanalmente à instituição para efetuar a preparação da medicação, específica de cada utente.

No decorrer do meu estágio, surgiu a oportunidade de acompanhar uma das minhas colegas numa das visitas a um dos lares, podendo verificar a importância atribuída ao farmacêutico na realização de uma tarefa que exige muita competência, rigor e um conhecimento profundo do medicamento. Esta é uma área onde, de facto, o farmacêutico pode e deve ter um papel muito ativo, na medida em que é um profissional de saúde altamente qualificado para o desempenho destas funções.

2.2 Pontos Fracos

2.2.1 Denominação comercial dos medicamentos

Uma das dificuldades que experienciei aquando dos primeiros atendimentos foi a incapacidade de associar os nomes comerciais dos medicamentos aos respetivos princípios ativos. Visto que, frequentemente, os utentes se referiam à medicação pela denominação comercial e, tendo em conta que a prescrição é efetuada de acordo com a denominação comum internacional (DCI), sentia a necessidade de verificar cada medicamento da receita até encontrar a correspondência. Este processo tornava o atendimento mais demorado e criava muitas vezes um compasso de espera um pouco embaraçoso e constrangedor. Naturalmente, com o decorrer do estágio estas fragilidades foram sendo debeladas, resultado do conhecimento que fui adquirindo e das potencialidades do *software*.

2.2.2 Receitas manuais

A prescrição eletrónica de medicamentos (desmaterializada/materializada) está atualmente presente na esmagadora maioria dos atendimentos, contudo, existem algumas exceções nas quais ainda se verifica a prescrição de medicamentos através de receitas manuais. Essas exceções são claras e, segundo a lei, apenas se justificam em casos de falência do sistema informático, inadaptação fundamentada do prescritor, prescrição ao domicílio ou outras situações até um máximo de 40 receitas médicas por mês (1).

Nos atendimentos em que fui confrontado com este tipo de receitas senti-me inseguro e com dificuldades acrescidas, visto que a probabilidade de erro associado é substancialmente maior. Nestes casos, o número de elementos a conferir para atestar a sua autenticidade é consideravelmente superior: identificação do local de prescrição ou respetiva vinheta, vinheta identificativa do prescritor, exceção que justifica a utilização da receita manual, identificação do utente, entidade financeira responsável, identificação do medicamento, modelo da receita, número de beneficiário, assinatura do prescritor e data de prescrição. Paralelamente, é também necessário confirmar a existência de rasuras ou de caligrafias diferentes (2). Acresce ainda o facto de a caligrafia apresentada ser, em algumas vezes, de difícil perceção, sendo que nestes casos recorria à ajuda de um membro da equipa.

2.3 Oportunidades

2.3.1 Formações

O setor farmacêutico representa uma área em constante evolução onde diariamente surgem novos produtos. Neste sentido, existe a necessidade de realizar formações de forma regular. Esta atualização contínua permite ao farmacêutico tomar conhecimento das novidades e, conseqüentemente, garantir um atendimento personalizado e que tem em conta as melhores opções existentes no momento.

A FDA proporcionou-me a oportunidade de assistir a várias formações que foram decorrendo ao longo do meu estágio e onde foram abordadas várias temáticas como a cosmética, a suplementação alimentar e a puericultura. Infelizmente, devido à pandemia provocada pelo novo coronavírus SARS-CoV-2, várias formações foram canceladas. Ainda assim, considero que aquelas que tive possibilidade de presenciar foram muito importantes para suprir algumas lacunas nas áreas abordadas, para aumentar a minha confiança e estimular a autonomia no atendimento.

2.3.2 Medição de parâmetros bioquímicos e tensão arterial

A FC assumiu desde sempre um papel de destaque na saúde das populações, tendo vindo a intensificar-se nos últimos tempos com a ampliação dos serviços prestados. A FDA procura ser uma referência a este nível e, para tal, possui um gabinete destinado à realização de medições de parâmetros bioquímicos e da tensão arterial, administração de vacinas e injetáveis, determinação semi-quantitativa do antigénio específico da próstata, análise sumária à urina e testes de deteção de estreptococos. Apresenta ainda um outro gabinete onde decorrem consultas de nutrição, cuidados de nível um na prevenção e tratamento do pé diabético e rastreios.

Ao longo do meu estágio pude contactar com esta diversidade de serviços prestados e, de uma forma mais direta, realizei várias medições de glicémia, perfil lipídico e tensão arterial. Esta foi uma experiência que, por um lado, me permitiu evoluir tecnicamente e, por outro, consciencializou-me do valor que o acompanhamento farmacêutico e a aproximação com o utente representam.

2.3.3 Papel da farmácia em plena pandemia

A pandemia despoletada pelo SARS-CoV-2 transformou por completo a realidade tal como a conhecíamos, sendo que, inevitavelmente, também o meu estágio na FDA ficou marcado por este novo contexto.

A FDA disponibiliza um serviço de entregas ao domicílio que considero extremamente importante. Por se tratar de uma farmácia que está situada numa zona rural, este tipo de serviço representa uma mais-valia para a população, sobretudo a mais envelhecida, que apresenta inúmeras limitações no acesso aos cuidados de saúde. No decorrer da pandemia, este serviço assumiu proporções ainda maiores e o número de entregas cresceu exponencialmente. Por ter acompanhado a realização de algumas entregas durante o meu período de estágio, contactei de perto com a realidade que se vive nestes ambientes.

Dadas as circunstâncias e face à autorização por parte do Ministério da Saúde, pude ainda acompanhar toda a logística inerente ao fornecimento de medicamentos até então apenas dispensados pelas farmácias hospitalares aos doentes em regime de ambulatório.

Esta experiência marcou indubitavelmente o meu estágio, uma vez que me permitiu reforçar a minha opinião quanto à importância da FC em situações de crise, destacando o papel que o farmacêutico assume na sensibilização da comunidade, quer através dos ensinamentos prestados, quer pela prontidão em responder às dificuldades impostas e à adaptação às mesmas.

2.4 Ameaças

2.4.1 Desvalorização do papel do farmacêutico

O farmacêutico é visto como um profissional de saúde altamente competente e respeitado ao qual a população deposita a sua inteira confiança. Contudo, considero que esta relação entre o utente e o farmacêutico se tem vindo a deteriorar de forma progressiva, na medida em que vivemos numa época em que existe uma diversidade de fontes de informação acessível a qualquer um.

Ao longo do meu estágio fui confrontado com situações em que o utente assumia convictamente uma postura desinformada e se revelava desconfiado acerca das informações que eu ou as minhas colegas lhe transmitíamos. Neste sentido, penso ser fulcral uma comunicação assertiva, empática e que demonstre segurança na informação prestada, de forma a conquistar a confiança do utente e, conseqüentemente, valorizar a profissão do farmacêutico.

2.4.2 Banalização da toma de medicamentos

Apesar de curta, a minha experiência na FDA permitiu-me compreender o valor que alguns utentes depositam no medicamento e no que este significa para a sua saúde. O cenário atual revela-se preocupante, tendo em conta o número de pessoas que vê a farmácia como um ponto de comércio de medicamentos e não como o elo de ligação entre o médico e o utente.

Durante o período em que realizei atendimento ao público foram várias as situações em que o utente solicitava um determinado medicamento sem apresentar a devida receita médica. Esta banalização do medicamento revela uma forte ameaça para o setor e, do meu ponto de vista, está em parte relacionada com a postura que algumas farmácias assumem ao ceder aos pedidos dos seus clientes, desvalorizando o perigo da automedicação e da toma indevida de medicamentos. Perante este cenário, considero fundamental que o farmacêutico apresente em todo o momento uma postura responsável e eticamente correta, colocando sempre a saúde e o bem-estar do doente em primeiro lugar. Resta-me apenas destacar a seriedade com que esta questão é encarada na FDA, que muito contribuiu para fomentar a minha conduta no atendimento.

3. Casos Clínicos

Caso Clínico 1

Utente do sexo feminino, com cerca de 30 anos, apresenta-se na farmácia com queixas de ardor ao urinar, ocorrência de micções frequentes e em pequenas quantidades, vontade urgente de urinar, referindo ainda que a sua urina apresenta uma cor alterada.

Perante esta situação, comecei por questionar a utente sobre a presença de sangue na urina (hematúria) ou o desenvolvimento de febre, ao que obtive uma resposta negativa. Apercebendo-me de que se tratava de uma infeção urinária, sugeri a toma de uma cápsula de Aquilea® Uri SOS de 12 em 12 horas. Este suplemento é rico em Vitamina C e Hibisco, que contribuem para o normal funcionamento do sistema imunitário e para a proteção das células contra oxidações indesejáveis. Aconselhei a ingestão de líquidos de forma regular e ainda um suplemento alimentar rico em lactobacilos para repor a flora ginecológica (Floradela®). Dada a presença de hibisco num dos suplementos e tendo em conta que este componente contribui para um efeito anti-hipertensor e diurético, tive o cuidado de confirmar se a utente sofria de problemas renais, hipotensão ou se tomava medicação para o controlo da pressão arterial. Adicionalmente, recomendei um produto de higiene íntima, específico para casos de infeção urinária, Lactacyd® Antisséptico, de forma a salvaguardar o pH e a flora ginecológica. No final do atendimento, alertei para a necessidade de consultar o médico no caso da persistência ou do agravamento dos sintomas.

Caso Clínico 2

Utente do sexo masculino, com aproximadamente 45 anos, dirige-se à farmácia solicitando solução para um problema de pele localizado nos espaços interdigitais do pé. Este refere que apresenta prurido, mau cheiro, pele esbranquiçada, escamosa e em algumas zonas gretada. Acrescentou ainda que a situação se agravava em alturas de maior calor.

Após observação, verifiquei que correspondia a um caso de pé de atleta, aconselhando a utilização simultânea do creme antifúngico Canesten® e do creme regenerador Àvene® Cicalfate, duas vezes ao dia. Para além disso, reforcei a importância dos cuidados de higiene do pé (enxaguar diariamente o pé, se possível com recurso a um gel antisséptico, como o Cyteal®, e secar muito bem com uma toalha exclusiva para o pé com a infeção) e do arejamento, desinfeção e alternância do calçado (Mycosana® Pó Antifúngico). O utente foi ainda alertado para o facto de o tratamento se estender por um longo período (aproximadamente três semanas), sendo fundamental garantir que a infeção seja devidamente

tratada. Por último, referi que, caso os sintomas persistissem e/ou agravassem, o utente devia aconselhar-se junto do seu médico.

Caso clínico 3

Utente do sexo feminino desloca-se à farmácia e refere que a sua filha de 6 anos se encontra com tosse seca e irritativa, com o nariz “entupido e sempre a pingar”, com dor de garganta, embora não apresente febre. Referiu ainda que a criança esteve a brincar à chuva no fim de semana anterior.

Face aos sintomas expostos pela utente, deduzi que se tratava de uma constipação. Neste caso, recomendei uma solução isotónica de Nasomar[®] para a limpeza nasal diária e consequente promoção do descongestionamento nasal e o xarope Grintuss[®] Pediatric para acalmar a tosse. De forma a aliviar a irritação e a dor na garganta, aconselhei as pastilhas Strepils[®], com ação antisséptica e lubrificante, e o Brufen[®] suspensão oral. Tendo em conta que a estação do ano em que nos encontrávamos (inverno) é mais propícia ao desenvolvimento deste tipo de situação clínica, sugeri a toma de um suplemento para o reforço do sistema imunitário (Happy gummy[®] immune).

Caso clínico 4

Utente do sexo masculino, com cerca de 40 anos, dirige-se à farmácia com queixas de prurido e dor na zona anal, agravadas aquando da evacuação. Refere ainda que apresenta uma região dura e escura em redor do ânus e que, frequentemente, costuma fazer algum esforço na defecação.

Esta situação clínica aponta para uma crise hemorroidária, muito provavelmente associada à obstipação. Face a estes sintomas, comecei por destacar a relevância dos hábitos alimentares, tais como a ingestão regular de líquidos e a dieta rica em fibras (cereais, frutas e vegetais), e dos cuidados locais a ter, especificamente evitar o uso do papel higiénico, substituindo-o pela higiene através de banhos de assento de água morna utilizando um creme lavante protetor e lenitivo (Neofitoroid[®]). Paralelamente, referi a importância da prática de exercício físico regular. Por vezes estas medidas não são suficientes e demoram algum tempo a surtir efeito, pelo que aconselhei a toma de Arkocápsulas[®] Plantago (2 cápsulas ao pequeno almoço e 2 cápsulas ao jantar ingeridas com um grande volume de água) com o objetivo de favorecer o trânsito intestinal ao aumentar o bolo fecal. Já que o utente se encontrava em situação de crise hemorroidária recomendei a toma de um venoativo, cuja composição contempla a fração flavonóica purificada micronizada, o Zeflavin[®] (nos primeiros 4 dias, a

posologia é de 6 comprimidos repartidos em 3 tomas, nos 3 dias seguintes é de 4 comprimidos repartidos em duas tomas e finalmente fazer a posologia de manutenção, 2 comprimidos por dia) e a aplicação local da biopomada Neofitoroid® para alívio da dor, ardor e prurido anal e perianal. A pomada pode ser aplicada várias vezes ao dia, mesmo em intervalos breves, e durante períodos prolongados.

No final do atendimento, alertei o utente de que, por vezes, ocorre uma lesão da pele das hemorróidas, o que resulta em hemorragia, com presença consequente de sangue de coloração vermelho vivo. Neste caso, ou até se os sintomas se agravassem, deveria consultar o seu médico.

4. Considerações Finais

O estágio curricular em FC representa o culminar de cinco anos de aprendizagem teórico-prática e permite aplicar e consolidar estes conhecimentos adquiridos. A minha passagem pela FDA foi crucial para o meu percurso académico, na medida em que foram proporcionadas todas as condições necessárias para a minha evolução.

Por ser uma farmácia que prima pela excelência, dinâmica e inovação dos serviços que presta, pude experienciar um conjunto de tarefas que me enriqueceram quer a nível profissional, quer a nível pessoal. Por outro lado, constatei que o papel do farmacêutico não se cinge apenas à cedência de medicamentos, o que requer uma atualização contínua dos conhecimentos. É fundamental assumir uma postura pró-ativa, em consonância com o dinamismo do setor e com um consumidor cada vez mais informado. Assim, termino este estágio com um sentimento de grande ambição e motivação para encarar o futuro, seguro de que toda a experiência, conhecimento e valores que me foram transmitidos serão peça fundamental no longo caminho que tenho pela frente.

Findado este período, considero que o balanço foi inteiramente positivo restando-me apenas agradecer à Dra. Paula Amaral e ao Dr. Pedro Andrade pela oportunidade, à minha orientadora de estágio, a Dra. Dora Pereira, bem como a toda a equipa técnica por toda a dedicação, pela forma como me acolheram e por todos os ensinamentos que me transmitiram.

5. Bibliografia

- (1) **Portaria n.º 224/2015** de 27 de julho. Diário da República; Série I, N.º 144 (2015) 5037-5043.

- (2) INFARMED I.P. – **Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde**. [Acedido a 10 de setembro de 2020] Disponível na internet: https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Prescri%ff%ff%ff%ffo/bcd0b378-3b00-4ee0-9104-28d0db0b7872?version=1.3&previewFileIndex=

Parte II

Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Lista de Abreviaturas

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

AR – Assuntos Regulamentares

EUCSI – *European Union Core Safety Information*

FFUC – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

FI – Folheto Informativo

MICF – Mestrado Integrado em Ciência Farmacêuticas

QRD – *Quality Review of Documents*

RAM – Reação Adversa ao Medicamento

RCM – Resumo das Características do Medicamento

SWOT – *Strenghts, Weaknesses, Opportunities and Threats*

I. Introdução

A farmácia de oficina e a farmácia hospitalar assumiram-se desde sempre como as principais áreas às quais se dedica o farmacêutico. Contudo, com o evoluir dos tempos e, simultaneamente, com o alargamento do plano curricular, o ato farmacêutico tem vindo a desenvolver-se e a abranger áreas como a indústria farmacêutica, química e alimentar, análises clínicas, entre outras.

A Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC), depois de quase cinco anos de formação teórica e prática, proporciona, em parceria com diversas empresas, a realização de um estágio curricular com caráter opcional. Desta forma, permite complementar o habitual e obrigatório estágio em farmácia comunitária, reforçando a sua posição como instituição na vanguarda do ensino farmacêutico em Portugal.

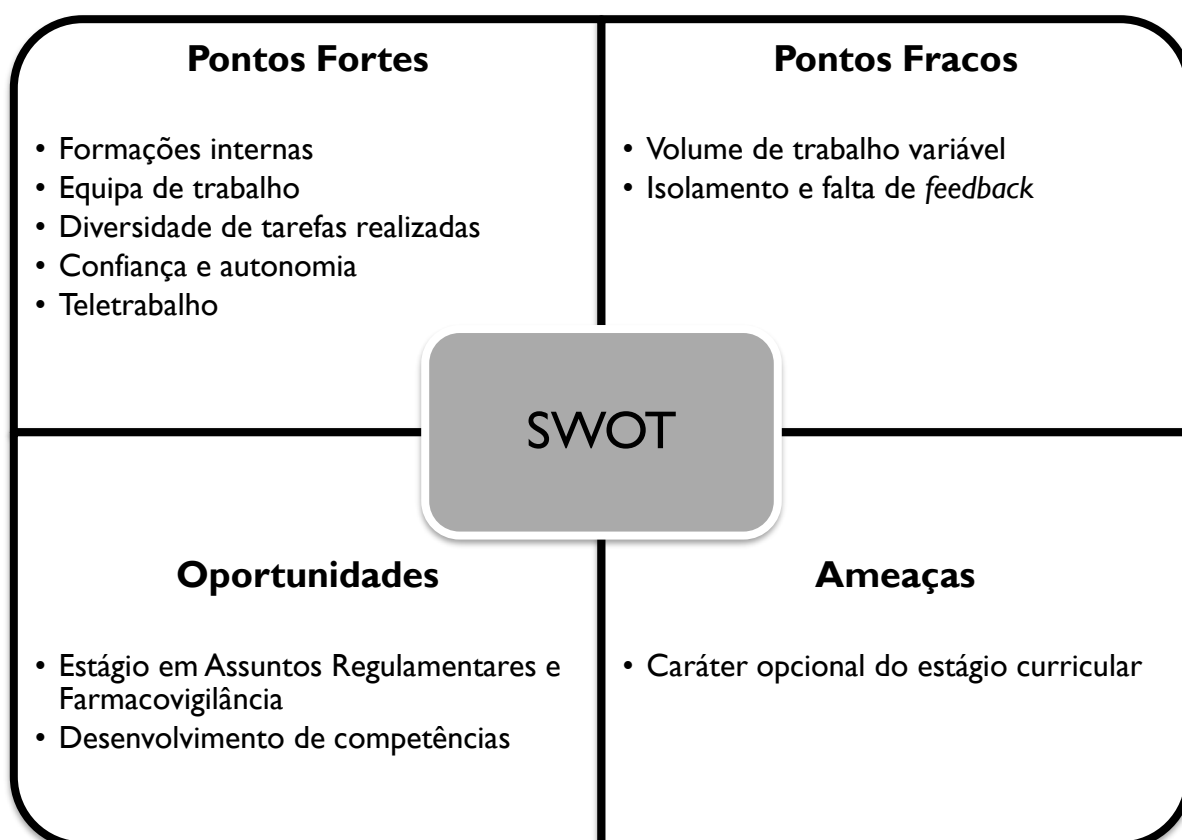
Face ao meu interesse para as disciplinas de Assuntos Regulamentares (AR) e Farmacovigilância e, com vista a alargar a minha visão e experiência nas diferentes funções que o farmacêutico pode desempenhar no que diz respeito ao ciclo de vida do medicamento, optei pela realização de um estágio na Owlpharma – Consulting, Lda.

O presente relatório tem por objetivo efetuar uma exposição e análise crítica do estágio realizado no período de 8 de junho a 7 de setembro de 2020, sob orientação do Dr. Ricardo Andrade. Assim sendo, inicialmente farei uma breve apresentação da empresa e, posteriormente, uma análise SWOT. Esta análise é realizada tanto a nível interno, no qual se identificam os pontos fortes (*Strengths*) e os pontos fracos (*Weaknesses*), como a nível externo, onde são detetadas as oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*), tendo por base a minha experiência pessoal na empresa durante o período referido.

2. Owlpharma – Consulting, Lda.

A Owlpharma, com sede no Instituto Pedro Nunes, em Coimbra, é uma empresa de consultoria direcionada para a área farmacêutica, tendo sido fundada num passado bem recente, em 2013. É uma empresa jovem e inovadora que procura oferecer novas soluções para as necessidades emergentes da indústria farmacêutica. Neste sentido, apresenta um vasto leque de serviços que abrangem todo o ciclo de vida dos produtos de saúde – medicamentos de uso humano, dispositivos médicos, suplementos alimentares ou cosméticos – em articulação com as autoridades competentes, a nível nacional e internacional, e em conformidade com a legislação aplicável. A sua equipa é altamente qualificada e multidisciplinar, com *know-how* e especialização em AR, Farmacovigilância, Garantia de Qualidade e Assuntos Médico-Científicos (1).

3. Análise SWOT



3.1 Pontos Fortes

3.1.1 Formações internas

A fase inicial do estágio na Owlpharma contemplou a realização de várias formações internas e específicas em cada uma das diferentes áreas de intervenção da empresa, o que possibilitou um enquadramento mais célere nos métodos de trabalho praticados.

Estas formações tiveram lugar essencialmente no primeiro dia de estágio, com início numa formação de Farmacovigilância, levada a cabo pelo Dr. Ricardo Andrade, e da qual destaco o conceito de Reação Adversa ao Medicamento (RAM) e os prazos que devem ser escrupulosamente cumpridos para submeter uma RAM. Posteriormente a Dra. Rita Agrela orientou uma segunda formação, que me elucidou acerca dos diferentes tipos de documentos com os quais me iria deparar no decorrer do estágio, nomeadamente o Resumo das Características do Medicamento (RCM), o Folheto Informativo (FI) e a Rotulagem, dando particular destaque ao facto de todos eles se regerem pelas normas do *Quality Review of Documents* (QRD) em vigor. Adicionalmente, o Dr. Duarte Jesus dirigiu uma formação de AR, muito útil para recordar conceitos nesta área, designadamente no que diz respeito às diversas *guidelines* existentes no site da *European Medicines Agency* (EMA), ao desenvolvimento de dossiers em formato *Common Technical Document* (CTD) e ainda à preparação de alterações aos termos de Autorização de Introdução no Mercado (AIM). Ainda no mesmo dia, recebi uma última formação conduzida pelo Dr. Frederico Nunes com o objetivo de proporcionar bases para elaborar uma comparação de *European Union Core Safety Information* (EUCSI). Na semana seguinte, a Dra. Mariana Rocha apresentou uma formação sobre Pesquisa na Literatura e foi ainda disponibilizado material de leitura acerca de Farmacovigilância, elaborado pela Dra. Sara França.

Do meu ponto de vista, estas formações contribuíram de forma muito positiva para a minha integração na empresa e permitiram simultaneamente consolidar conhecimentos adquiridos no decorrer do meu percurso académico.

3.1.2 Equipa de trabalho

A Owlpharma apresenta uma equipa jovem e dinâmica, notoriamente marcada pela presença de estudantes da FFUC que recentemente concluíram os estudos, o que proporciona uma integração fácil e rápida, num ambiente de amizade e união. A proximidade entre as idades dos estagiários e dos colaboradores facilita ainda todo o processo de aprendizagem ao criar um ambiente propício a que sejam colocadas questões e sugestões.

Neste sentido, o comprometimento e dedicação dos colaboradores da Owlpharma permitiram-me aprimorar as competências necessárias à realização das diversas tarefas que me foram solicitadas.

3.1.3 Diversidade de tarefas realizadas

Tal como foi referido anteriormente, a Owlpharma oferece aos seus parceiros uma panóplia de serviços com o intuito de colmatar as suas necessidades. Assim sendo, foi-me permitido experienciar uma diversidade de tarefas, as quais eram suscetíveis de sofrer alterações diárias em função dos prazos estipulados.

O meu percurso na empresa ficou essencialmente marcado pela área de farmacovigilância. Neste departamento colaborei na realização da pesquisa internacional e nacional com o objetivo de encontrar na literatura situações de RAM ou outro tipo de informação de segurança, de forma a serem posteriormente reportadas. Semanalmente elaborava também uma atualização dos diferentes jornais presentes no portefólio da empresa, com o intuito de se proceder, subsequentemente, à análise das versões mais recentes. Ainda nesta área, dediquei algum tempo a preencher documentos internos em formato Excel, nos quais se registava o número de artigos encontrados, bem como o número de situações reportadas para cada substância contratualizada. Numa fase final, contribuí para o preenchimento de um outro documento, no qual se apontava um conjunto de informações relevantes, provenientes dos relatórios de segurança.

Na área de AR, pontualmente, revi e traduzi textos referentes a RCMs, Fls e Rotulagens, de forma a harmonizar e padronizar estes documentos segundo as normas do QRD atual, realizei comparações entre RCMs e EUCSIs aprovados e confrontei RCMs e Fls em português e inglês com intuito de atualizar os documentos nacionais com base nos documentos de referência. Preparei ainda atualizações aos termos de AIM (*Cover Letter* e Formulário) e algumas traduções de diferentes documentos.

Destaco esta variedade de tarefas desempenhadas ao longo dos três meses de estágio como o principal ponto forte, na medida em que indubitavelmente contribuiu para fomentar o meu conhecimento em diferentes áreas de trabalho e permitiu ainda contextualizar-me na área da consultoria e na complexidade que esta representa.

3.1.4 Confiança e autonomia

Desde o início do estágio senti que foi depositada confiança nos estagiários, a qual se traduziu numa conseqüente forma de trabalho mais autónoma. Antes de iniciar uma nova

tarefas eram transmitidas algumas orientações, havendo sempre espaço para dúvidas e esclarecimentos. Após esta fase, era concedida total liberdade na realização dos trabalhos propostos, o que revelou ser uma ferramenta útil para estimular a minha capacidade de organização e gestão de prazos.

Apesar da confiança demonstrada, a dupla verificação é prática assente nas normas da Owlpharma que preza por um sistema de regras e procedimentos específicos, de forma a garantir um elevado rigor no trabalho apresentado aos seus parceiros. Neste sentido, o facto de o meu trabalho ser periodicamente revisto estimulou-me também a aperfeiçoar os meus resultados.

3.1.5 Teletrabalho

A atual crise pandémica veio alterar todas as nossas vidas, os nossos hábitos, rotinas e também a nossa forma de trabalhar. A Owlpharma não escapou a esta nova realidade e viu-se obrigada a adotar uma postura ativa para fazer face às novas exigências de saúde pública. Assim, o teletrabalho apresentou-se como uma solução viável neste meio altamente digital que representa a consultoria. Ainda que as primeiras semanas de estágio tenham sido passadas no escritório, de forma a proporcionar uma melhor integração na empresa e nas suas dinâmicas, após esse período surgiu a oportunidade de trabalhar remotamente. Foi-me fornecido o suporte informático necessário e daí em diante passei a alternar o teletrabalho com o trabalho presencial. Esta experiência revelou ser, sem margem para dúvidas, um dos aspetos positivos deste estágio, na medida em que consegui ter a perceção prática de como funciona este regime de trabalho a partir de casa. Senti extrema satisfação em trabalhar a partir do conforto do meu lar e constatei que as barreiras criadas pela distância física entre os colaboradores são facilmente debeladas. A meu ver, esta é uma excelente alternativa a ter em conta no atual momento em que vivemos mas, acima de tudo, penso ser uma opção com espaço para se desenvolver e aperfeiçoar de forma a tornar-se prática comum num futuro próximo.

Em suma, considero que o meu percurso académico ficou inevitavelmente mais completo após esta experiência diferente e inovadora.

3.2 Pontos Fracos

3.2.1 Volume de trabalho variável

A Owlpharma, sendo uma empresa de consultoria, apresenta um volume de trabalho dependente dos pedidos que os clientes fazem e, nesse sentido, apresenta flutuações ao longo do tempo com períodos mais atribulados, contrastando com outros menos requisitados.

Assim, e sobretudo numa fase mais precoce do estágio, ocorreram alguns momentos mais parados em que as tarefas iam surgindo muito espaçadamente. Posteriormente, conforme se foi desenrolando o estágio esses períodos foram gradualmente diminuindo, resultado de uma maior integração e da previsibilidade de algumas tarefas, como foi o caso, por exemplo, da pesquisa na literatura com carácter semanal e mensal.

Este foi, do meu ponto de vista, um aspeto negativo, na medida em que existiram alguns momentos em que o estágio não apresentou o rendimento esperado, com implicação direta na minha aprendizagem.

3.2.2 Isolamento e falta de *feedback*

Tal como referi anteriormente, a Owlpharma procurou adaptar-se à nova realidade que a COVID-19 desencadeou, tendo adotado várias medidas. Para além do teletrabalho, abordado anteriormente, estipulou-se também o isolamento dos estagiários em salas diferentes. Esta medida fez todo o sentido tendo em conta o contexto atual, contudo, estou certo de que este isolamento impactou negativamente no processo de integração e de partilha de experiências e conhecimentos. Seguindo esta linha de raciocínio, penso também que acabou por condicionar um pouco a comunicação, faltando muitas vezes o *feedback* relativo ao trabalho produzido. Tal *feedback* julgo ter sido muitas vezes esquecido também pelo elevado volume de trabalho, tendo em conta que o estágio decorreu numa época marcada pelas férias dos colaboradores. Ainda que tenha realizado sempre as tarefas conforme as instruções que eram fornecidas, surgiram momentos marcados por alguma incerteza na qualidade das tarefas realizadas, dado que a grande maioria representava uma completa novidade para mim. Importa ainda destacar que com o passar do tempo optei por questionar mais e passei, conseqüentemente, a trabalhar de forma mais confiante.

3.3 Oportunidades

3.3.1 Estágio em Assuntos Regulamentares e Farmacovigilância

A FFUC, ao proporcionar a realização de estágios opcionais, permite-nos sair da nossa zona de conforto e assim alargar os nossos horizontes, tornando-nos mais capazes para competir num mercado de trabalho que se revela cada vez mais exigente.

Desde cedo que o meu interesse por farmácia comunitária se evidenciou relativamente às outras áreas, contudo, as disciplinas de AR e farmacovigilância despertaram em mim alguma curiosidade. Neste sentido, optei por realizar este estágio na Owlpharma de forma a colmatar as minhas dúvidas. Considero que tomei uma decisão acertada ao aceitar esta oportunidade,

na medida em que ficou claro que é uma área interessante, muito diversificada e com boas perspectivas de futuro. A concretização destes três meses de estágio em consultoria é um ponto de distinção face a outros colegas, sentindo-me melhor preparado para lidar com diferentes realidades de trabalho.

3.3.2 Desenvolvimento de competências

No decorrer do período de estágio pude consolidar conceitos teóricos que adquiri ao longo do meu percurso académico, no entanto, importa também destacar que este período me permitiu desenvolver competências específicas, nomeadamente a nível linguístico, informático e bibliográfico. Relativamente às aptidões linguísticas, e referindo-me neste caso ao inglês, destaco uma evolução ao nível do vocabulário, sobretudo vocabulário técnico-científico específico, na medida em que grande parte do meu estágio se dedicou à leitura de artigos retirados da PubMed. Quanto à parte informática, realço a utilização de funcionalidades do Microsoft Word que até então não tinha conhecimento, bem como o contacto permanente com documentos em formato Excel e *Portable Document Format* (PDF) de onde consegui extrair novas funcionalidades. Importa ainda referir o uso constante da plataforma do INFARMED, IP, como via de acesso para a leitura de diferentes RCMs, necessários no processo da pesquisa nacional e internacional. Por fim, a nível bibliográfico, saliento a evolução nos métodos de pesquisa bibliográfica, fruto sobretudo da pesquisa semanal de revistas médicas nacionais.

3.4 Ameaças

3.4.1 Carácter opcional do estágio curricular

O Mestrado Integrado em Ciência Farmacêuticas (MICF), lecionado na FFUC, está estruturado de forma a proporcionar uma formação teórica, prática e multidisciplinar que confere aos seus estudantes competências transversais e específicas e ainda aptidões técnico-científicas para a pluralidade de áreas de intervenção farmacêutica. Na reta final deste percurso, surge a realização de estágios curriculares que desempenham um papel fulcral na nossa integração no exercício profissional. Assim sendo, considero que a não obrigatoriedade do estágio curricular na área da Indústria Farmacêutica representa uma ameaça para um aluno finalista do MICF, tendo em conta o peso que este setor assume atualmente. A meu ver, o carácter opcional destes estágios curriculares devia ser repensado, de forma a garantir aos estudantes uma primeira experiência nesta área.

4. Considerações Finais

A possibilidade de realizar o estágio na Owlpharma representou uma importante etapa do meu percurso académico, uma vez que pude consolidar e aprofundar conhecimentos que adquiri ao longo dos cinco anos do MICE. Permitiu-me também estabelecer um primeiro contacto com o mundo empresarial e, conseqüentemente, desenvolver algumas *soft skills* como as metodologias de trabalho, o espírito crítico e a gestão de tempo, ferramentas que serão certamente muito úteis para o meu futuro profissional.

Este estágio revelou ser uma experiência bastante enriquecedora a todos os níveis, não só a nível académico e profissional, mas também a nível pessoal e resta-me, portanto, agradecer à FFUC pela excelente oportunidade, e expressar um sincero obrigado a toda a equipa da Owlpharma pela forma como me acolheram e me acompanharam neste percurso.

5. Bibliografia

- (1) OWLPHARMA – CONSULTING, LDA. – **About us.** [Acedido a 12 de setembro de 2020] Disponível na internet: <https://www.owlpharma.pt/about>

Parte III

“Avaliação do perfil de segurança do baricitinib em doentes com artrite reumatoide”

Lista de Abreviaturas

AINEs – Anti-Inflamatórios Não Esteróides

AR – Artrite Reumatoide

ATP – Adenosina Trifosfato

bDMARDs – *Biologic DMARDs*

csDMARDs – *Conventional Synthetic DMARDs*

DMARDs – *Disease-Modifying Anti Rheumatic Drugs*

EULAR – *European League Against Rheumatism*

FDA – *Food and Drug Administration*

GCs – Glicocorticóides

IC – Intervalo de Confiança

IL-6 – Interleucina-6

JAK – Janus Quinase

MTX – Metotrexato

OAT – *Organic Anion Transporter*

PRISMA – *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*

RevMan – *Review Manager*

RR – Risco Relativo

STAT – *Signal Transducer and Activator of Transcription*

TNF – Fator de Necrose Tumoral

tsDMARDs – *Targeted Synthetic DMARDs*

Tyk2 – Tirosina Cinase 2

Resumo

Objetivo: O baricitinib, uma das mais recentes alternativas terapêuticas para doentes com artrite reumatoide (AR), é um inibidor seletivo da janus quinase (JAK) – JAK1 e JAK2. O presente trabalho teve por objetivo a realização de uma meta-análise de forma a avaliar o perfil de segurança do baricitinib nas doses de 2 e 4 mg, doses atualmente comercializadas.

Métodos: Recorreu-se à base de dados PubMed para efetuar a pesquisa bibliográfica. Foi utilizado o programa RevMan versão 5.3 para calcular o risco relativo (RR) e intervalos de confiança de 95% (ICs) para todos os resultados ao longo da meta-análise, usando o modelo dos efeitos aleatórios Mantel-Haenszel.

Resultados: Foram selecionados cinco ensaios clínicos randomizados que avaliaram a segurança do baricitinib em doentes com AR, efetuados numa população adulta e com a presença de grupo controlo. O baricitinib 2 mg demonstrou não aumentar os eventos adversos (RR: 1,01; 95% IC: 0,92-1,11; $p=0,80$), os eventos adversos graves (RR: 0,69; 95% IC: 0,38-1,25; $p=0,22$), as infeções graves (RR: 0,97; 95% IC: 0,28-3,37; $p=0,96$) nem o herpes zoster (RR: 2,32; 95% IC: 0,27-19,93; $p=0,44$). O baricitinib 4 mg também não fez aumentar os eventos adversos (RR: 1,08; 95% IC: 0,95-1,23; $p=0,26$), os eventos adversos graves (RR: 1,12; 95% IC: 0,77-1,63; $p=0,56$) nem as infeções graves (RR: 0,94; 95% IC: 0,47-1,90; $p=0,86$). No entanto, existiu uma tendência de aumento de herpes zoster (RR: 3,81; 95% IC: 1,35-10,71; $p=0,01$) comparativamente ao placebo.

Conclusão: O balanço final dos resultados obtidos é positivo, não existindo de um modo geral grandes discrepâncias entre os grupos alvos de estudo. Contudo, importa destacar a incidência significativa de herpes zoster no grupo baricitinib 4 mg.

Palavras-chave: Baricitinib, Artrite Reumatoide, Meta-análise, Segurança.

Abstract

Objective: Baricitinib, one of the most recent therapeutic alternatives for patients with rheumatoid arthritis (RA), is a selective inhibitor of janus kinase (JAK) - JAK1 and JAK2. The present study aimed to carry out a meta-analysis in order to assess the safety profile of baricitinib in doses of 2 and 4 mg, currently marketed doses.

Methods: The PubMed database was used to perform the bibliographic search. The program RevMan version 5.3 was used to calculate the relative risk (RR) and 95% confidence intervals (CIs) for all results throughout the meta-analysis, using the Mantel-Haenszel random effects model.

Results: Five randomized clinical trials were selected that evaluated the safety of baricitinib in RA patients, carried out in an adult population and with the presence of a control group. Baricitinib 2 mg has been shown not to increase adverse events (RR: 1.01, 95% CI: 0.92-1.11, $P = 0.80$), serious adverse events (RR: 0.69, 95% CI: 0.38-1.25, $P = 0.22$), severe infections (RR: 0.97, 95% CI: 0.28-3.37, $P = 0.96$) nor herpes zoster (RR: 2.32, 95% CI: 0.27-19.93, $P = 0.44$). Baricitinib 4 mg also did not increase adverse events (RR: 1.08, 95% CI: 0.95-1.23, $P = 0.26$), serious adverse events (RR: 1.12, 95% CI: 0.77-1.63, $P = 0.56$) nor serious infections (RR: 0.94, 95% CI: 0.47-1.90, $P = 0.86$). However, there was an upward trend in herpes zoster (RR: 3.81, 95% CI: 1.35-10.71, $P = 0.01$) compared to placebo.

Conclusion: The final balance of the results is positive, with no general discrepancies between the target groups. However, it is important to highlight the significant incidence of herpes zoster in the baricitinib 4 mg group.

Keywords: Baricitinib, Rheumatoid Arthritis, Meta-analysis, Safety.

I. Introdução

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune sistémica caracterizada por inflamação crónica da articulação sinovial, que culmina em incapacidade e diminuição da qualidade de vida (Smolen, Aletaha e McInnes, 2016). A sua prevalência varia entre 0,5-1,5% da população nos países industrializados e afeta pelo menos duas vezes mais as mulheres que os homens (Sociedade Portuguesa de Reumatologia, s.d.). A AR não se encontra ainda totalmente compreendida dada a sua fisiopatologia complexa, não existindo, por isso, cura para esta doença.

O tratamento tem como objetivo principal maximizar a qualidade de vida do doente, através do controlo dos sintomas e da prevenção de danos estruturais. Uma abordagem *treat to target* otimiza os resultados na AR e propõe que o tratamento tenha como alvo a remissão clínica ou pelo menos uma baixa atividade da doença (Smolen *et al.*, 2016).

Atualmente, o tratamento de primeira linha assenta em csDMARDs (*Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs*), preferencialmente o metotrexato (MTX). No entanto, mais de metade dos doentes sujeitos ao MTX em monoterapia não alcança os objetivos terapêuticos. Além disso, a proporção de doentes que não termina o tratamento com bDMARDs (*Biologic DMARDs*) de primeira e segunda linha é de aproximadamente 50 a 60% e 60 a 75%, respetivamente (Honda e Harigai, 2020).

Recentemente, inibidores da JAK foram incorporados nas opções terapêuticas da AR, uma vez que se demonstrou que várias citocinas pró-inflamatórias utilizam a via de sinalização intracelular da JAK (Strand *et al.*, 2017). Estudos de revisão sobre os inibidores da JAK para o tratamento da AR consideraram o baricitinib eficaz e bem tolerado (Nakayamada *et al.*, 2016).

O baricitinib é um inibidor oral, seletivo e reversível da JAK1 e JAK2 (Richez *et al.*, 2017). Foi aprovado pela primeira vez na Europa em fevereiro de 2017 como tratamento de segunda linha, em monoterapia ou em combinação com outros medicamentos, em situações de AR moderada a grave (Markham, 2017). Em maio de 2018, a *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou apenas o uso de baricitinib 2 mg e sugeriu a possibilidade de eventos adversos graves associados ao baricitinib 4 mg (Honda e Harigai, 2020; Kawalec *et al.*, 2019).

Com o objetivo de avaliar o perfil de segurança do baricitinib em doentes com AR, nas doses de 2 e 4 mg (doses atualmente comercializadas), procedeu-se à realização de uma meta-análise, tendo por base cinco ensaios clínicos randomizados que cumpriram os critérios de inclusão previamente estabelecidos.

2. Artrite Reumatoide

2.1 Definição, epidemiologia e perspetiva atual

A AR é uma doença crónica, inflamatória e autoimune que se caracteriza pela inflamação das articulações e que pode conduzir à destruição do tecido articular e periarticular. A inflamação articular causa alterações características: edema, dor das articulações e, por vezes, rubor e calor. Provoca também dificuldade em mobilizar as articulações, contudo os sintomas podem ser muito variados (Sociedade Portuguesa de Reumatologia, s.d.).

A AR não é uma doença rara, a sua prevalência varia entre 0,5 e 1,5% da população nos países industrializados. Em Portugal estima-se que afete 0,8 a 1,5% da população. Globalmente, a AR é duas a quatro vezes superior em mulheres comparativamente aos homens (Sociedade Portuguesa de Reumatologia, s.d.).

Uma das primeiras descrições detalhadas da doença é de Landre-Beauvais, em 1800. Inicialmente, o conceito de AR era muito mais heterogéneo do que aquele que conhecemos atualmente (Woude e Helm-van Mil, 2018). Doentes com AR apresentavam uma incapacidade progressiva e uma esperança de vida reduzida. Porém, nas últimas duas décadas tem-se verificado uma evolução positiva do prognóstico vital e funcional, consequência de um diagnóstico precoce, de um tratamento mais eficaz numa fase inicial e do controlo da inflamação crónica através de um novo leque de opções terapêuticas (Sparks, 2019).

2.2 Fisiopatologia

O líquido sinovial é o alvo principal da reação autoimune. A ativação de células endoteliais e a neovascularização permitem a infiltração de células T, células B e monócitos. Autoanticorpos formam complexos imunes que ativam o complemento e contribuem para a resposta inflamatória. A produção de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, entre as quais o fator de necrose tumoral (TNF), resulta no recrutamento adicional de células imunes para a região articular, o que causa dor e inchaço. A proliferação de fibroblastos e macrófagos sinoviais conduz à hiperplasia sinovial e à ativação de osteoclastos e condrócitos. Os osteoclastos ativados provocam reabsorção óssea e os condrócitos secretam enzimas que degradam a cartilagem. A camada sinovial hiperplásica, também conhecida por “pannus”

destrói a cartilagem, o osso e outras estruturas articulares, culminando numa deformação articular e dor crónica (Littlejohn e Monrad, 2018; Aletaha e Smolen, 2018).

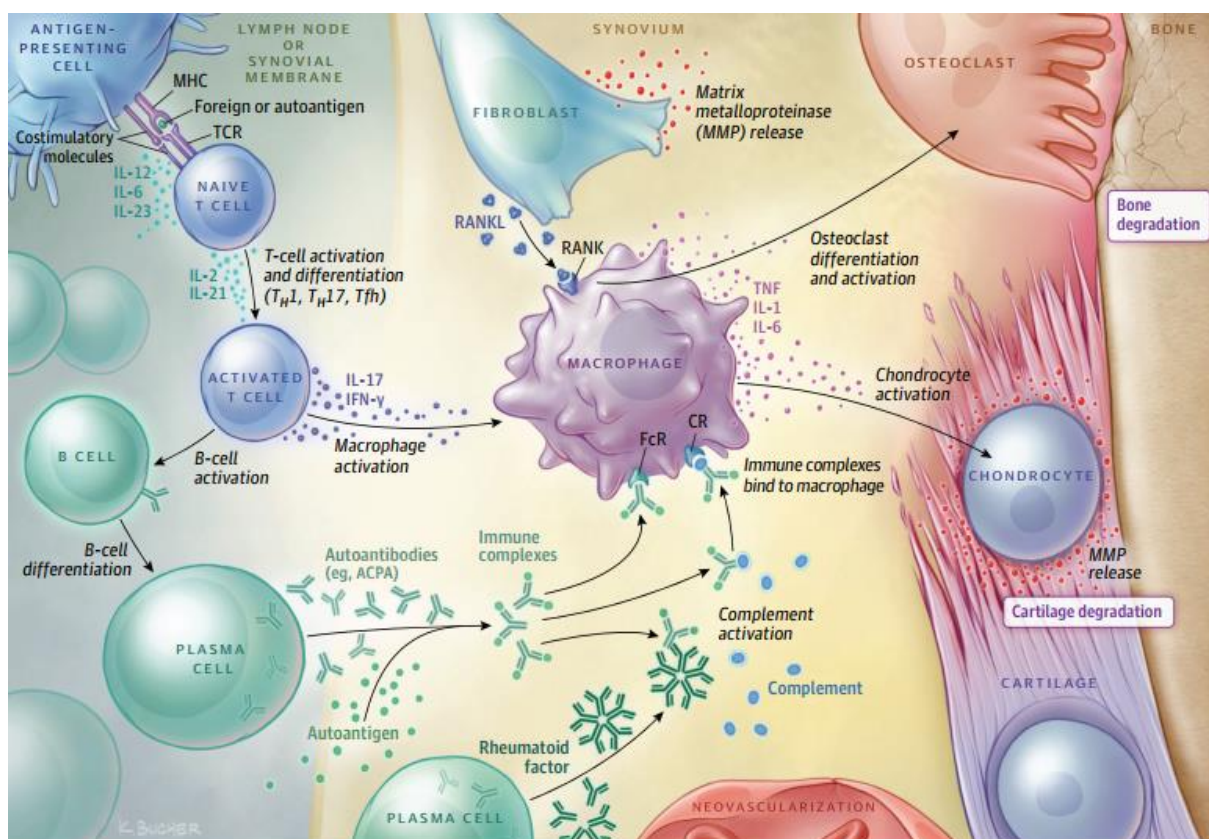


Figura 1 – Aspectos Patogénicos da AR. Adaptado de (Aletaha e Smolen, 2018).

A inflamação sistémica pode causar manifestações extrarticulares que afetam os olhos, a pele, o coração, o pulmão, os rins, o sistema nervoso e o trato gastrointestinal (Aletaha e Smolen, 2018).

2.3 Fatores de risco, diagnóstico e classificação

A verdadeira causa da AR continua desconhecida, contudo houve um progresso significativo na identificação dos fatores de risco. O gene HLA-DRB1 assume o papel principal dos vários fatores de risco genético conhecidos. O desenvolvimento da AR está também relacionado com o estilo de vida, sendo o tabagismo o fator de maior destaque. Elevado índice de massa corporal, baixo consumo de álcool, dieta alimentar inadequada, problemas de saúde bucal e baixo nível socioeconómico podem também afetar a suscetibilidade à AR. Tendo em conta que as mulheres apresentam maior risco em comparação aos homens, fatores reprodutivos e relacionados com a menopausa poderão estar envolvidos. Ainda que a maioria dos doentes com AR não apresente histórico familiar, estudos parecem indicar que nestes casos o risco é três vezes superior. O risco de progressão para AR aumenta ainda severamente

quando existem manifestações precoces da doença, como é o caso do reumatismo palindrômico (episódios autolimitados intermitentes de artrite inflamatória com longos períodos de remissão). Adicionalmente, também a presença de autoanticorpos no soro, nomeadamente o fator reumatoide e o anticorpo antipeptídeo citrulinado, está intimamente relacionada com o aumento acentuado do risco de AR (Sparks, 2019).

O diagnóstico e tratamento, quando realizados numa fase precoce, impedem a expansão do dano articular em 90% dos doentes com AR inicial (Aletaha e Smolen, 2018). Assim, é importante que estes sejam identificados o mais cedo possível. Classicamente, a AR é definida como uma poliartrite simétrica que envolve as articulações das mãos e pés e que apresenta uma evolução crónica e persistente. Esta deve ser considerada em doentes com dor, rigidez ou inchaço, no entanto, em muitas situações esses sintomas podem resolver-se espontaneamente (Woude e Helm-van Mil, 2018). Assim sendo, não existem critérios de diagnóstico específicos para a AR.

Contudo, existem critérios de classificação propostos pelo *American College of Rheumatology* (ACR) e pela *European League Against Rheumatism* (EULAR). Estes, ainda que tenham sido desenvolvidos no sentido de categorizar doentes para estudos clínicos e epidemiológicos, vão complementar o diagnóstico clínico e permitir identificar doentes numa fase inicial da doença. Deste modo, será possível atuar numa fase mais precoce, na qual a articulação ainda não sofreu um dano irreversível (Sparks, 2019). Os critérios de classificação incluem a duração dos sintomas, o número e a distribuição das articulações envolvidas e os parâmetros sorológicos, como a presença de autoanticorpos e reagentes de fase aguda (proteína C reativa e taxa de sedimentação de eritrócitos) (*Rheumatoid arthritis*, 2018).

2.4 Tratamento

2.4.1 Abordagens terapêuticas

A inflamação está no centro dos eventos clínicos da AR, dando origem aos sintomas clínicos, lesão articular, incapacidade e comorbidade. Assim, a sua reversão é o principal alvo terapêutico. Se a inflamação diminuir rapidamente os danos ou a sua progressão serão impedidos e a função física pode ser melhorada sem que apresente outras sequelas. O tratamento da AR exige, portanto, uma abordagem estratégica que implica uma avaliação regular da atividade da doença. Desta forma será possível promover adaptações terapêuticas ou mudanças farmacológicas de acordo com essa atividade (Smolen, Aletaha e McInnes, 2016).

2.4.2 Terapêutica convencional

Os fármacos anti-reumáticos modificadores da doença, do inglês *disease-modifying anti-rheumatic drugs* (DMARDs), visam a inflamação e, por definição, devem reduzir a progressão dos danos estruturais. Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), embora reduzam a dor e a rigidez e melhorem a função física, não interferem no dano articular e, portanto, não têm influência no decurso da doença. Por sua vez, os glicocorticóides (GCs) oferecem efeitos sintomáticos rápidos e modificadores da doença, no entanto estão associados a efeitos adversos graves a longo prazo (Smolen, Aletaha e McInnes, 2016).

Glicocorticóides e AINEs

Tradicionalmente, a terapêutica de primeira linha tem apostado em fármacos que reduzem a inflamação, como os GCs clássicos e os AINEs. Este tipo de terapia atua rapidamente no alívio da dor e permite reduzir o inchaço em doentes com AR (Abbasi *et al.*, 2019).

Os efeitos benéficos dos GCs resultam da redução da ativação, proliferação, diferenciação e sobrevivência de várias células envolvidas na produção de mediadores inflamatórios (Abbasi *et al.*, 2019).

Os AINEs podem ser benéficos nas primeiras semanas após o início dos sintomas clínicos da AR e como tratamento de transição para DMARDs de ação lenta. O seu mecanismo de ação consiste na inibição das enzimas ciclooxigenase (COX), que atuam no metabolismo do ácido araquidónico para produzir as prostaglandinas pró-inflamatórias (Abbasi *et al.*, 2019). No entanto, perderam o seu papel histórico como tratamento de primeira linha devido a preocupações relacionadas com a sua eficácia limitada, incapacidade de modificar o curso da doença a longo prazo e por apresentarem efeitos tóxicos a nível gastrointestinal e cardíaco (Scott, Wolfe e Huizinga, 2010).

DMARDs sintéticos convencionais

O metotrexato, a sulfassalazina, a leflunomida e a hidroxicloroquina são os principais DMARDs sintéticos convencionais de ação lenta e apresentam benefícios ao nível dos sintomas e progressão radiográfica (Abbasi *et al.*, 2019).

De acordo com as recomendações da EULAR, o tratamento deve ser iniciado com um csDMARD, idealmente o MTX, adicionando paralelamente GCs em baixas doses (Smolen, Aletaha e McInnes, 2016). O MTX apresenta várias vantagens, sendo a sua fiabilidade, eficácia,

efeito sustentado a longo prazo, baixo custo e alta tolerabilidade as que mais se destacam. Estudos demonstraram que o MTX pode diminuir a mortalidade, sobretudo aquela que está associada a doenças cardiovasculares, em comparação com outros DMARDs (Abbasi *et al.*, 2019).

2.4.3 Nova geração terapêutica

DMARDs biológicos

Cerca de 30% a 50% dos doentes respondem inadequadamente aos DMARDs tradicionais. Os DMARDs biológicos devem ser considerados quando a resposta a 2-6 meses de MTX, em monoterapia ou combinada com outros DMARDs tradicionais, seja inadequada. Todos os bDMARDs atuais consistem em anticorpos que têm como alvo as vias inflamatórias ou imunológicas, sendo administrados por infusão ou injeção subcutânea (Sparks, 2019).

A terapêutica biológica atualmente aprovada para a AR apresenta quatro modos de ação diferentes: inibição do TNF, inibição do recetor da interleucina-6 (IL-6), bloqueio da co-estimulação de células T e a redução de células B (Smolen, Aletaha e McInnes, 2016).

Biossimilares

Biossimilares são moléculas que têm uma íntima relação estrutural com outro bDMARD com indicação aprovada. Os bDMARDs são proteínas complexas, sendo por isso quase impossíveis de replicar na íntegra. Antes de ser aprovado, deve-se comprovar que o biossimilar não possui diferenças significativas na segurança ou eficácia quando comparado com a molécula de referência (Sparks, 2019).

DMARDs sintéticos direcionados

Os DMARDs sintéticos direcionados são fármacos com efeitos semelhantes aos dos bDMARDs. Normalmente são usados em doentes em que outros bDMARDs falharam ou naqueles em que a administração por infusão/injeção se revela inviável, tendo em conta que são administrados por via oral. O tofacitinib e o baricitinib estão atualmente aprovados para a AR, sendo ambos inibidores da JAK, uma família de moléculas intracelulares envolvidas na transdução de sinal das vias JAK/STAT. Esta inibição implicará consequências biológicas a jusante com impacto nas células imunes e na inflamação (Sparks, 2019).

Tabela 1 – DMARDs atualmente aprovados (EUA, Europa ou ambos) e respetivo alvo terapêutico. Adaptado de (Aletaha e Smolen, 2018).

DMARDs sintéticos		DMARDs biológicos	
csDMARDs		Etanercept*	TNF
Metotrexato	Desconhecido	Infliximab*	TNF
Sulfassalazina	Desconhecido	Adalimumab*	TNF
Leflunomida	Dihidroorotato desidrogenase	Golimumab	TNF
Hidroxicloroquina	Desconhecido	Certolizumab	TNF
tsDMARDs		Tocilizumab	Recetor IL-6
Tofacitinib	JAK 1, 2, 3	Sarilumab	Recetor IL-6
Baricitinib	JAK 1, 2	Rituximab*	CD20 (linfócito B)
		Abatacept	CD80/86
*Biossimilares atualmente comercializados			

Todos os bDMARDs e tsDMARDs apresentam maior eficácia quando combinados com MTX ou outros csDMARDs, comparativamente à monoterapia. Ambos os grupos parecem também causar mais eventos adversos do que os csDMARDs, em particular a incidência de infeções graves, ainda que diminuam com o decorrer do tempo (Smolen, Aletaha e McInnes, 2016).

2.4.4 Diretrizes clínicas

De acordo com a EULAR, é recomendado tratar um doente recém diagnosticado o mais rápido possível, usando o MTX concomitantemente com GCs. Estes devem ser prescritos apenas para um uso de curta duração (3-4 meses) devido aos seus efeitos adversos. Não existem vantagens em prescrever csDMARDs em combinação com MTX, uma vez que está associado a um aumento dos efeitos secundários e descontinuação da terapia. Caso o tratamento com MTX e GCs não esteja a surtir efeito, os doentes devem ser categorizados em função do seu prognóstico. Na presença de um mau prognóstico, recomenda-se adicionar ao MTX um bDMARD ou um tsDMARD. Em alternativa, quando o objetivo não é alcançado, pode ser utilizado outro bDMARD ou tsDMARD. Na Tabela 2 está representado um algoritmo proposto para o tratamento da AR (Aletaha e Smolen, 2018).

Tabela 2 – Algoritmo proposto para alcançar e sustentar o objetivo do tratamento na AR. Adaptado de (Aletaha e Smolen, 2018).

Fase	Estratégia padrão	Estratégia alternativa	Resultados e ações subsequentes		
			Meta atingida	Meta sustentada	Falha no alvo
Tratamento de primeira linha	Iniciar com csDMARD (MTX) e glicocorticóides (uso de curta duração)	Caso o MTX seja contraindicado, utilizar outro csDMARD (leflunomida ou sulfassalazina)	Continuar tratamento de primeira linha	Passar para a fase de remissão	Mudar para tratamento de segunda linha
Tratamento de segunda linha	Continuar com csDMARD e adicionar um bDMARD ou continuar com csDMARD e adicionar um tsDMARD	Se o prognóstico não for negativo, mudar para outro csDMARD em monoterapia ou adicionar outro csDMARD	Continuar tratamento de segunda linha	Passar para a fase de remissão	Mudar para tratamento de terceira linha
Tratamento de terceira linha	Usar outro bDMARD ou tsDMARD em combinação com o csDMARD continuado	Não se aplica	Continuar tratamento de terceira linha	Passar para a fase de remissão	Repetir tratamento de terceira linha com outros fármacos até que se atinja o alvo
Remissão	Considerar uma alteração da terapia através da redução das doses ou da extensão do intervalo entre tratamentos	Continuar a terapia em função da preferência do doente ou do médico	Não se aplica	Continuar a redução e rever a estratégia padrão de remissão e estratégias alternativas	Aplicar uma estratégia que tenha sido eficaz anteriormente

2.4.5 Tratamentos não farmacológicos

A prática de exercício físico por parte de doentes com AR apenas recentemente passou a ser aceite pelos profissionais de saúde. Atualmente, em muitos casos recomenda-se que seja definido um plano específico para cada doente. Tanto as terapias físicas como ocupacionais são ferramentas que permitem otimizar a capacidade funcional dos doentes que veem as suas atividades diárias limitadas. Os fisioterapeutas podem ajudar a implementar um programa de exercícios focado na capacidade aeróbia e na força muscular. Paralelamente, os terapeutas ocupacionais prestam auxílio em atividades relacionadas com o trabalho (uso do computador), em atividades domésticas (cozinhar e limpar), bem como noutros domínios (Sparks, 2019). A adesão à terapêutica, na qual o farmacêutico pode ter um papel fulcral, assim como o aconselhamento relativamente a alterações no estilo de vida, como por exemplo cessação tabágica e obtenção de peso corporal ideal, assumem também especial importância. O doente com AR pode, além disso, ver-se confrontado com a necessidade de ser submetido a cirurgia (Burmester e Pope, 2017).

3. Baricitinib

3.1 Enquadramento histórico

A 13 de fevereiro de 2017 a Comissão Europeia concedeu uma autorização de introdução no mercado, válida em toda a União Europeia, para o Olumiant (baricitinib). Validou-se então o uso nas doses de 2 ou 4 mg administradas por via oral, em combinação com o MTX, para o tratamento da AR, moderada a severamente ativa, em doentes adultos. Posteriormente, em maio de 2018, a FDA aprovou a dose de 2 mg uma vez ao dia de Olumiant para o tratamento de adultos com AR, moderada a severamente ativa, que tiveram uma resposta inadequada a uma ou mais terapias com um inibidor do TNF.

O baricitinib tem sido ainda alvo de estudos centrados em várias doenças inflamatórias mediadas pelo sistema imunológico como o lúpus eritematoso sistémico, a artrite idiopática juvenil, a uveíte não infecciosa, a alopecia, a psoríase e a dermatite atópica (Honda e Harigai, 2020; Kawalec *et al.*, 2019).

3.2 Papel das citocinas na inflamação

Na AR, a resposta imune, sistémica e desregulada faz deslocar células imunes para a articulação sinovial, o que culmina numa produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias. Estas atraem mais células inflamatórias e imunológicas, estimulando a libertação adicional de citocinas, quimiocinas e metaloproteínases da matriz, as quais causam destruição das articulações. Desta forma, a inibição de citocinas pró-inflamatórias ou dos respetivos recetores, surge como uma oportunidade terapêutica para doentes com AR, como foi já demonstrado pelo desenvolvimento de inibidores do TNF e do recetor da IL-6 (Choy *et al.*, 2019).

3.3 Mecanismo de ação

O mecanismo de ação do baricitinib assenta na modulação da sinalização de citocinas ao interferir com a via JAK/STAT, envolvida na resposta inflamatória. Para tal, inibe seletiva e reversivelmente a JAK 1 e 2 (Kawalec *et al.*, 2019). Existem quatro JAKs: JAK1, JAK2, JAK3 e tirosina cinase 2 (Tyk2). As JAKs ligam-se aos recetores de citocina tipo I e tipo II e transmitem sinais extracelulares da citocina para as proteínas STAT (*Signal Transducer and Activator of Transcription*). Estas, depois de ativadas seguem para o núcleo onde vão modular a transcrição de genes efetores importantes para a proliferação, diferenciação, sobrevivência e morte celular. O baricitinib é um inibidor competitivo da adenosina trifosfato (ATP) que vai bloquear

a sinalização de certas citocinas. Ao impossibilitar a transferência de fosfato do ATP para as JAKs impede a ativação da via JAK/STAT (Choy *et al.*, 2019).

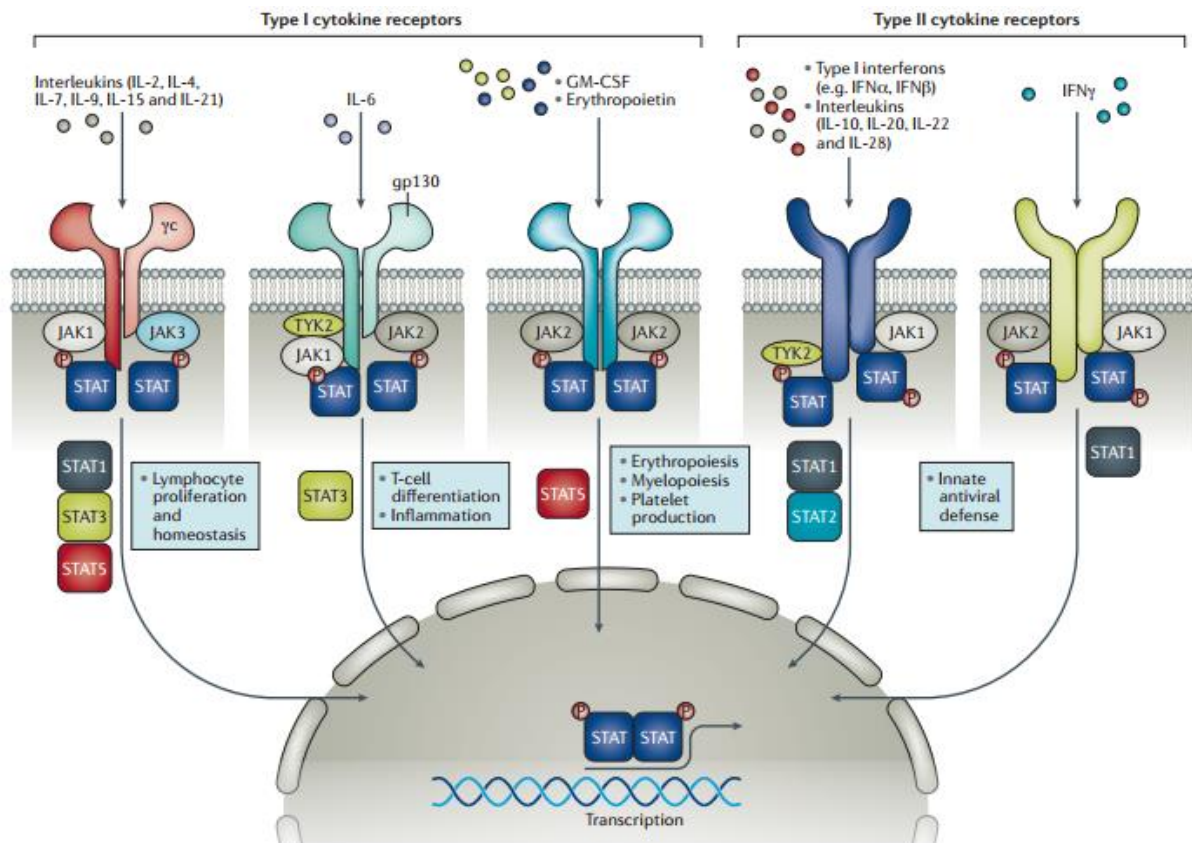


Figura 2 – Visão geral da sinalização JAK-STAT na defesa do hospedeiro e na homeostase celular. Adaptado de (Winthrop, 2017).

3.4 Farmacocinética

O baricitinib é rapidamente absorvido, atingindo concentrações plasmáticas máximas uma hora e meia após a administração oral, e apresenta uma semivida terminal de aproximadamente 14 horas, o que suporta a dosagem de uma vez ao dia. Os alimentos não afetam a extensão da absorção. É excretado na urina em grande parte inalterado (64,1%), sem que exista metabolismo hepático significativo. No entanto, o ajuste da dose é necessário quando a clearance da creatinina está entre 30 e 60 mL / minuto e não é recomendado se esta for inferior a 30 mL / minuto (Choy *et al.*, 2019).

3.5 Potenciais interações

O baricitinib atua como substrato para inúmeras proteínas de transporte com importância reconhecida a nível renal, como acontece com o transportador de aniões orgânicos OAT-3. Teoricamente, tanto inibidores potentes de OAT-3 (probenecid) como inibidores fracos de OAT-3 (ibuprofeno, diclofenac e leofilomida), podem afetar a exposição

plasmática do baricitinib. No entanto, segundo um modelo farmacocinético, não se prevê o aumento da exposição do baricitinib com o diclofenac e apenas um pequeno aumento com o ibuprofeno. Por outro lado, a co-administração com probenecid duplicou a exposição do baricitinib. Assim, recomenda-se uma dose máxima de 2 mg de baricitinib uma vez ao dia, quando administrada concomitantemente com probenecid. Não tendo sido realizados estudos de interação entre leonormida e baricitinib, recomenda-se especial atenção quando administrados em simultâneo (Choy *et al.*, 2019).

3.6 Efeitos secundários

Doentes com AR apresentam maior incidência de comorbidades, nomeadamente infeções, eventos cardiovasculares ou alguns tipos de cancro, em comparação com a população saudável. Considerando o histórico da doença, bem como o tipo e o espectro de tratamento aplicado, pode ser difícil estabelecer uma relação entre as comorbidades e as terapias administradas (Kawalec *et al.*, 2019).

Ainda assim, e tal como seria de esperar, os efeitos secundários mais comuns do baricitinib são as infeções, incluindo bronquite, infeções do trato respiratório superior, nasofaringite, faringite, sinusite e infeções do trato urinário (Kawalec *et al.*, 2019). Reativação da tuberculose, herpes zoster, tromboembolismo venoso e alguns tipos de cancro fazem também parte da lista de efeitos adversos. Adicionalmente, é ainda muito comum ocorrerem alterações nos parâmetros laboratoriais, destacando-se a redução da hemoglobina e neutrófilos, assim como o aumento de plaquetas, alanina aminotransferase, creatinina, lipoproteínas de baixa densidade e lipoproteínas de alta densidade (Mogul, Corsi e McAuliffe, 2019).

4. Meta-análise

4.1 Definição

A meta-análise é uma técnica que utiliza métodos estatísticos para integrar e analisar resultados de estudos diferentes que partilham o mesmo objetivo. São assim importantes para resumir dados relacionados com a segurança das intervenções de saúde, de uma forma precisa e transparente (Liberati *et al.*, 2009). Muitas vezes os termos "meta-análise" e "revisão sistemática" são utilizados indevidamente, na medida em que a meta-análise é apenas um dos passos finais do que deve ser um processo rigoroso. A agregação estatística dos dados numa meta-análise não significa que os estudos nela incluídos tenham sido revistos sistematicamente ou apropriadamente. Neste sentido, podem ser elaboradas revisões sistemáticas contendo ou não meta-análise (José, Dos e Cunha, 2013).

4.2 Modelos estatísticos

Existem dois modelos estatísticos amplamente utilizados para conjugar os dados de uma meta-análise. Existe o modelo dos efeitos fixos, que pressupõe que o efeito de interesse é o mesmo em todos os estudos e que as diferenças observadas entre eles se devem apenas a erros amostrais (este erro também é referido na literatura como variabilidade dentro dos estudos). De uma forma simplificada, considera-se que a variabilidade entre os estudos ocorreu apenas pelo acaso, ignorando a heterogeneidade entre eles (José, Dos e Cunha, 2013). Por outro lado, existe o modelo dos efeitos aleatórios que assume não haver efeito de interesse comum para todos os estudos incluídos, mas que a variação dos efeitos entre os estudos segue uma distribuição específica. Neste caso, acredita-se que os estudos incluídos representam uma amostra aleatória de uma população maior de estudos que abordam a questão de interesse (Liberati *et al.*, 2009). Neste sentido, criam resultados combinados com maior intervalo de confiança sendo, por isso, os mais recomendados. Todavia, os métodos com efeitos aleatórios são criticados por atribuírem maior peso a estudos menores (José, Dos e Cunha, 2013).

Quando não há diversidade nem heterogeneidade importantes, os estudos com maior poder estatístico (estudos com maior população e maior efeito da intervenção) possuem mais "peso". Nesse caso, é utilizado o método de efeitos fixos, que pressupõe que todos os estudos apontaram o mesmo efeito. Havendo diversidade e heterogeneidade, utiliza-se o modelo de efeitos aleatórios, que distribui o peso de forma mais uniforme, valorizando a contribuição dos estudos pequenos (José, Dos e Cunha, 2013).

4.3 Heterogeneidade

A meta-análise requer uma utilização ponderada, na medida em que existe um conjunto de diferenças em relação aos vários estudos selecionados. É expectável que ocorra alguma variação nos resultados de diferentes estudos devido apenas ao acaso. Variabilidade superior àquela que se deve ao acaso reflete verdadeiras diferenças nos resultados dos ensaios, e define-se como heterogeneidade (Liberati *et al.*, 2009). Na realização da meta-análise podemos recorrer a dois testes para determinar a existência de heterogeneidade, o teste Q de Cochran e a estatística I^2 de Higgins e Thompson. O teste Q de Cochran parte do pressuposto que os resultados dos estudos primários são iguais (hipótese nula) e verifica se os dados encontrados refutam esta hipótese. Se a hipótese nula for confirmada, os estudos são considerados homogéneos ($p > 0,05$). Contudo, alguns autores consideram que a heterogeneidade por menor que seja encontra-se sempre presente, não fazendo sentido testar apenas a sua presença, mas quantificá-la. Seguindo essa linha de pensamento, surgiu a estatística de I^2 proposta por Higgins & Thompson. Um valor de I^2 próximo de 0% indica ausência de heterogeneidade entre os estudos. Entre 0 e 25% é considerada baixa heterogeneidade, moderada quando $25% < I^2 < 50%$ e alta se $I^2 > 50%$ (José, Dos e Cunha, 2013).

4.4 Forest plot

Tradicionalmente, a apresentação dos resultados de uma meta-análise é realizada através de um gráfico de floresta, *forest plot*. Este sumariza numa única figura todas as informações sobre o efeito/precisão do tratamento e a contribuição de cada estudo para a análise. Cada linha horizontal representa o intervalo de confiança (IC) de um estudo primário que cumpriu os critérios estipulados no processo de revisão sistemática. O gráfico é ainda dividido por uma linha vertical que marca o efeito nulo. Os pontos sobre cada linha horizontal representam o *odds ratio* (ou outra medida de associação) de cada estudo e o seu tamanho é diretamente proporcional ao respetivo peso. Quando a linha horizontal cruza a linha vertical, o intervalo de confiança 95% contém o valor 1, o que nos permite concluir que naquele estudo em concreto o efeito do tratamento sobre a ocorrência do evento não é significativo (interpretação análoga à usualmente feita quando o valor de p é maior que 5%) (José, Dos e Cunha, 2013).

4.5 PRISMA

A meta-análise, assim como a revisão sistemática da literatura, assumem cada vez mais um papel fulcral no âmbito do conhecimento em saúde. Contudo, esses trabalhos nem sempre apresentam a clareza e transparência devidas, o que diminui o seu valor. Assim, de forma a ajudar os autores a melhorar a elaboração destes estudos, surgiram as *guidelines* PRISMA, *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*. Estas consistem numa lista de verificação constituída por 27 itens e um diagrama de fluxo em quatro fases (Moher *et al.*, 2010).

4.6 Viés de publicação

Viés de publicação ocorre sempre que a pesquisa que aparece na literatura publicada não representa a totalidade dos estudos concluídos (Rothstein, Sutton e Borenstein, 2006). Tendencialmente os autores e os editores publicam com maior frequência estudos com resultados positivos (Lin e Chu, 2018).

O viés de publicação apresenta particular destaque na meta-análise, uma vez que independentemente de serem cumpridos os requisitos para um trabalho robusto e fidedigno, se a amostra de estudos utilizados for tendenciosa a validade dos resultados encontra-se inequivocamente ameaçada (Rothstein, Sutton e Borenstein, 2006). A presença desse viés pode ser identificada através do gráfico de funil e de testes estatísticos. A utilização dessas técnicas é recomendada para meta-análises com dez ou mais estudos e baseia-se em questões de estimativa e precisão (Pereira e Galvão, 2014).

5. Avaliação do perfil de segurança do baricitinib

5.1 Métodos

Na realização desta meta-análise, foi efetuada uma pesquisa bibliográfica com recurso à base de dados PubMed, desde o início até 25/01/2020 (data da realização da pesquisa). Foram utilizadas as palavras-chave “*Baricitinib*” e “*Rheumatoid Arthritis*”, combinadas com o operador booleano “AND” de forma a obter resultados mais precisos.

Os critérios de inclusão dos estudos pesquisados compreenderam ensaios clínicos randomizados, realizados numa população adulta (≥ 18 anos de idade), com a presença de grupo controlo (placebo) e que avaliaram a segurança do baricitinib em doentes com AR.

Os dados extraídos foram as características do estudo (primeiro autor, ano da publicação, número de doentes, fase do estudo, dose e frequência dos fármacos, historial clínico e a duração do estudo), características dos doentes (idade e sexo) e os resultados de segurança (eventos adversos, eventos adversos graves, infeções graves, herpes zoster, ocorrência de mortes, desenvolvimento de cancro, eventos adversos cardiovasculares graves e doenças tromboembólicas venosas).

Foi utilizado o programa Review Manager (RevMan) versão 5.3 para calcular o risco relativo (RR) e intervalos de confiança de 95% para todos os resultados ao longo da meta-análise, usando o modelo dos efeitos aleatórios Mantel-Haenszel. A heterogeneidade estatística foi avaliada calculando o teste Q de Cochran e a estatística I^2 de Higgins e Thompson. Esta foi considerada baixa quando $0\% < I^2 < 25\%$, moderada quando $25\% < I^2 < 50\%$ e alta quando $I^2 > 50\%$.

5.2 Resultados

A Figura 3 representa o fluxograma de decisão na inclusão de artigos. Foram identificados cento e noventa potenciais artigos relevantes. Após a leitura dos títulos e dos respetivos resumos, o número de artigos de interesse ficou reduzido a vinte e quatro. Após a sua leitura integral, e tendo em conta os critérios de inclusão, o número de artigos relevantes ficou limitado a apenas cinco (Keystone *et al.*, 2015; Tanaka *et al.*, 2016; Genovese *et al.*, 2016; Dougados *et al.*, 2017; Taylor *et al.*, 2017).

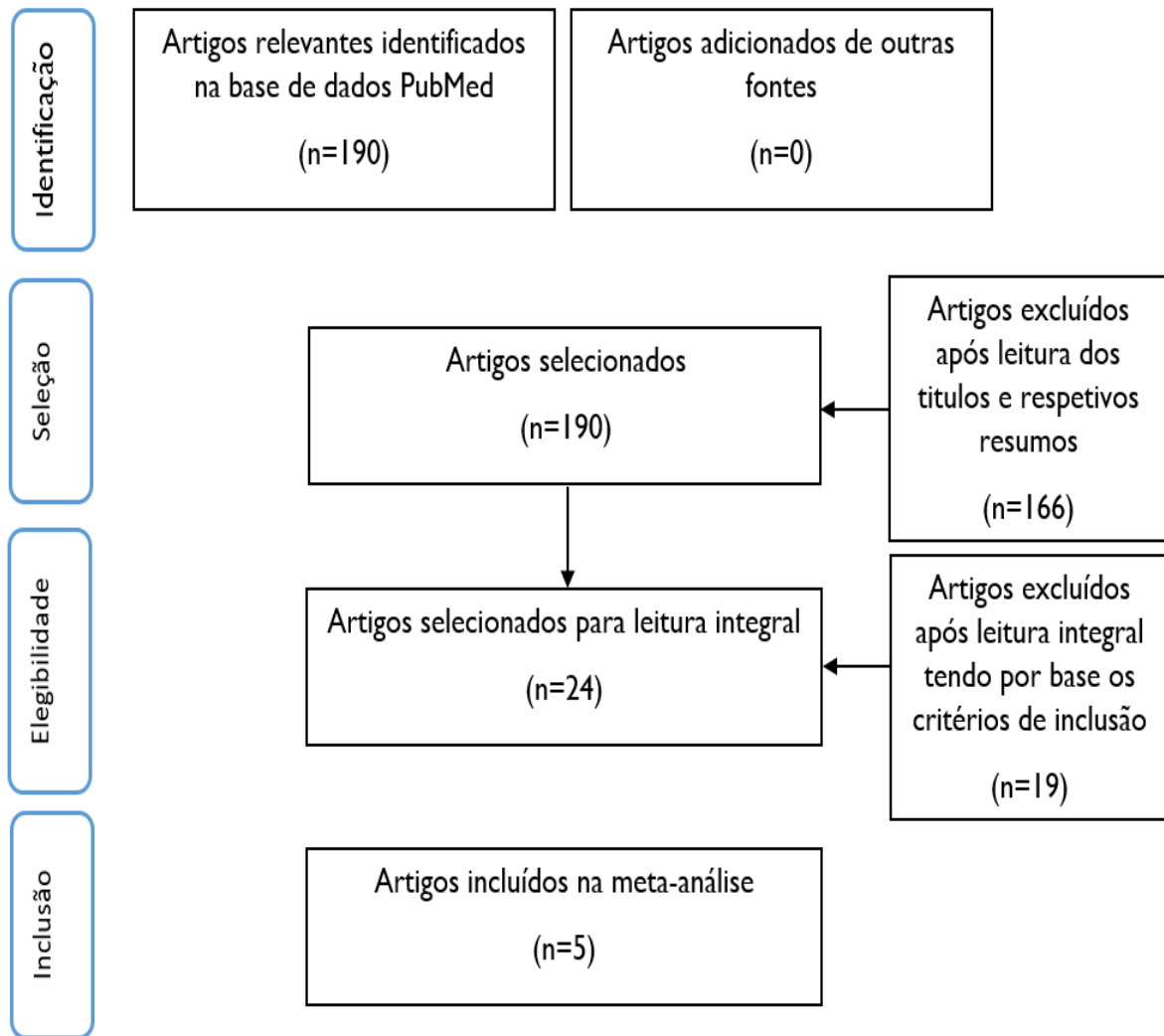


Figura 3 – Fluxograma de decisão na inclusão de artigos.

Todos os artigos correspondem a ensaios clínicos controlados por placebo, sendo que três deles são de fase três e dois são de fase dois. Num destes ensaios clínicos, os doentes que receberam placebo passaram posteriormente a receber baricitinib, no entanto a meta-análise realizada apenas engloba o período controlado por placebo. Os ensaios clínicos não apresentam todos a mesma duração e a dose de baricitinib estudada varia de 1 a 8 mg. Foram incluídos 2485 doentes na meta-análise (479 no grupo que recebeu 2 mg de baricitinib, 967 no grupo sujeito a 4 mg de baricitinib e 1039 nos grupos placebo). Dentro dos grupos que receberam baricitinib havia 1153 (80%) mulheres e 840 (81%) no grupo de controlo. Na Tabela 3 podemos observar um resumo das características dos ensaios clínicos selecionados.

Tabela 3 – Características dos estudos elegíveis incluídos na meta-análise.

Autor, ano	Grupo sujeito a baricitinib/ Grupo controlo (n)	Idade média (anos)	Grupo sujeito a baricitinib	Historial clínico	Fase do estudo	Acompanhamento (semanas)
Dougados <i>et al</i> , 2017	456/228	Placebo, 51±13;	Grupo 1, baricitinib 2 mg uma vez ao dia, n=229;	csDMARDs	III	24
		Grupo 1, 52±12;	Grupo 2, baricitinib 4 mg uma vez ao dia, n=227			
		Grupo 2, 52±12				
Genovese <i>et al</i> , 2016	351/176	Placebo, 56±11;	Grupo 1, baricitinib 2 mg uma vez ao dia, n=174;	Inibidores do TNF, csDMARDs	III	24
		Grupo 1, 55±11;	Grupo 2, baricitinib 4 mg uma vez ao dia, n=177			
		Grupo 2, 56±11				
		Placebo, 49±12;	Grupo 1, baricitinib 1 mg uma vez ao dia, n=49;			
Keystone <i>et al</i> , 2015	203/98	Grupo 1, 53±11;	Grupo 2, baricitinib 2 mg uma vez ao dia, n=52	csDMARDs, MTX	IIb	24
		Grupo 2, 51±13;	Grupo 3, baricitinib 4 mg uma vez ao dia, n=52;			
		Grupo 3, 53±10;	Grupo 4, baricitinib 8 mg uma vez ao dia, n=50			
		Grupo 4, 53±11				
		Placebo, 51±12;	Grupo 1, baricitinib 1 mg uma vez ao dia, n=24;			
Tanaka <i>et al</i> , 2016	96/49	Grupo 1, 53±13;	Grupo 2, baricitinib 2 mg uma vez ao dia, n=24	csDMARDs, MTX	IIb	12
		Grupo 2, 56±12;	Grupo 3, baricitinib 4 mg uma vez ao dia, n=24;			
		Grupo 3, 58±10;	Grupo 4, baricitinib 8 mg uma vez ao dia, n=24			
		Grupo 4, 54±11				
		Placebo, 53±2;	Grupo 1, baricitinib 4 mg uma vez ao dia, n=487;			
Taylor <i>et al</i> , 2017	817/488	Grupo 1, 54±2;	Grupo 2, adalimumab 40 mg uma vez ao dia, n=330	csDMARDs, MTX	III	52
		Grupo 2, 53±12	52 semanas seguintes:			
			Grupo 1, baricitinib 4 mg uma vez ao dia, n=487;			
			Grupo 2, adalimumab 40 mg uma vez ao dia, n=330			

O baricitinib na dose de 2 mg por dia demonstrou não aumentar os eventos adversos (RR: 1,01; 95% IC: 0,92-1,11; $p=0,80$), os eventos adversos graves (RR: 0,69; 95% IC: 0,38-1,25; $p=0,22$), as infecções graves (RR: 0,97; 95% IC: 0,28-3,37; $p=0,96$) nem o herpes zoster (RR: 2,32; 95% IC: 0,27-19,93; $p=0,44$) quando comparado com o placebo, como está representado na Figura 4. Quanto ao baricitinib na dose de 4 mg por dia, este também não fez aumentar os eventos adversos (RR: 1,08; 95% IC: 0,95-1,23; $p=0,26$), os eventos adversos graves (RR: 1,12; 95% IC: 0,77-1,63; $p=0,56$) nem as infecções graves (RR: 0,94; 95% IC: 0,47-1,90; $p=0,86$) comparativamente ao placebo. No entanto, existiu uma tendência de aumento de herpes zoster (RR: 3,81; 95% IC: 1,35-10,71; $p=0,01$) em comparação com o grupo controlo, como mostra a Figura 5.

Durante a realização dos estudos foram observadas sete mortes. Três delas ocorreram no grupo placebo, três no grupo sujeito a baricitinib 4 mg e uma num doente do grupo placebo que recebeu *rescue treatment* com baricitinib 4 mg. Não existem mortes a relatar no grupo que recebeu baricitinib 2 mg.

Foram reportados oito casos de cancro no decurso dos ensaios clínicos, cinco dos quais no grupo baricitinib 4 mg, três no grupo placebo e nenhum no grupo baricitinib 2 mg.

Ao nível cardiovascular, podemos contabilizar seis eventos adversos graves, três no grupo baricitinib 4 mg, três no grupo que recebeu o placebo e nenhum no grupo baricitinib 2 mg.

Foram ainda observados quatro casos de doenças tromboembólicas venosas. Uma das situações ocorreu no grupo sujeito ao baricitinib 2 mg e três delas no grupo que recebeu baricitinib 4 mg. Não existem casos a reportar no grupo placebo.

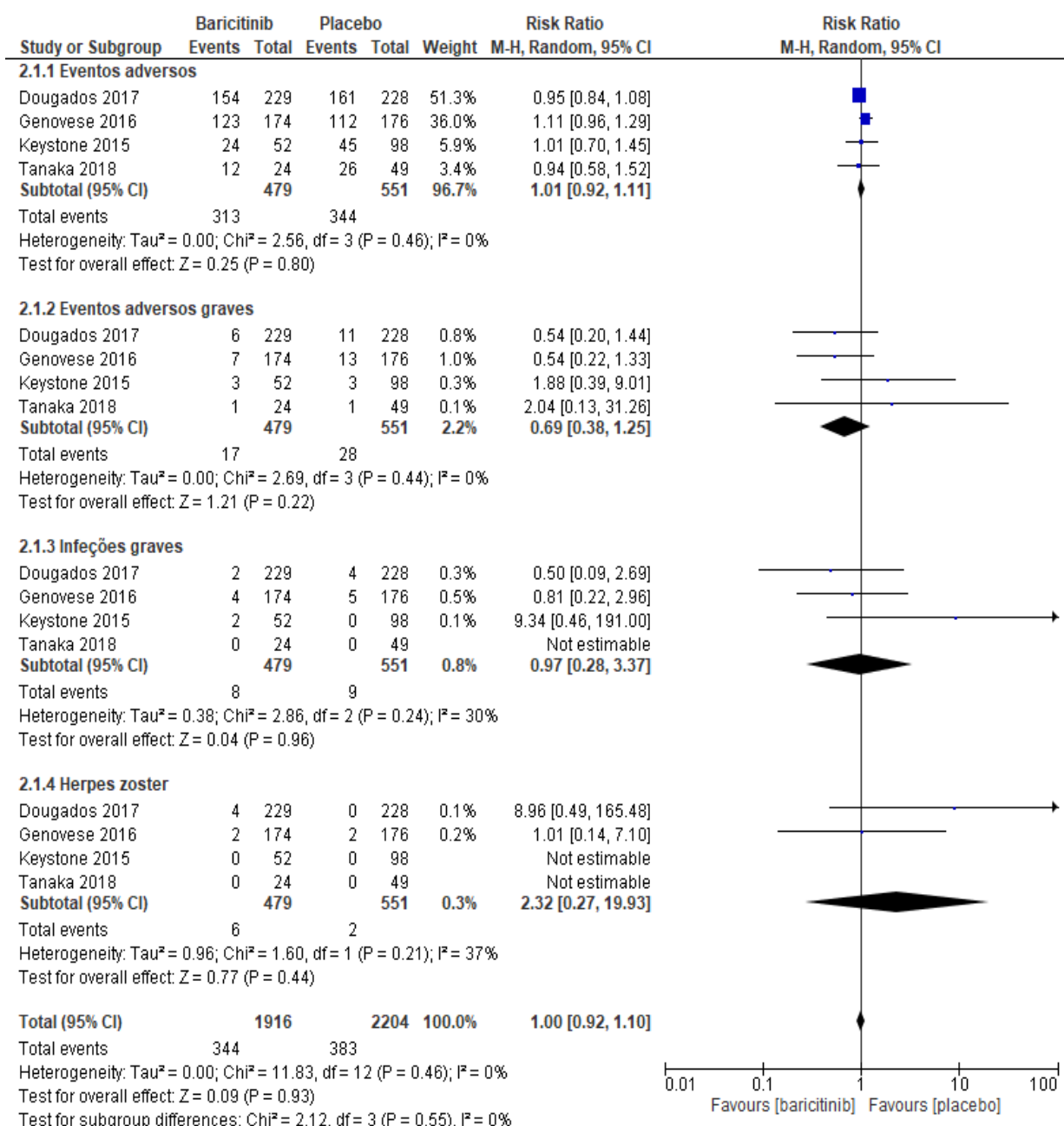


Figura 4 – Meta-análise do baricitinib 2 mg/dia versus placebo.

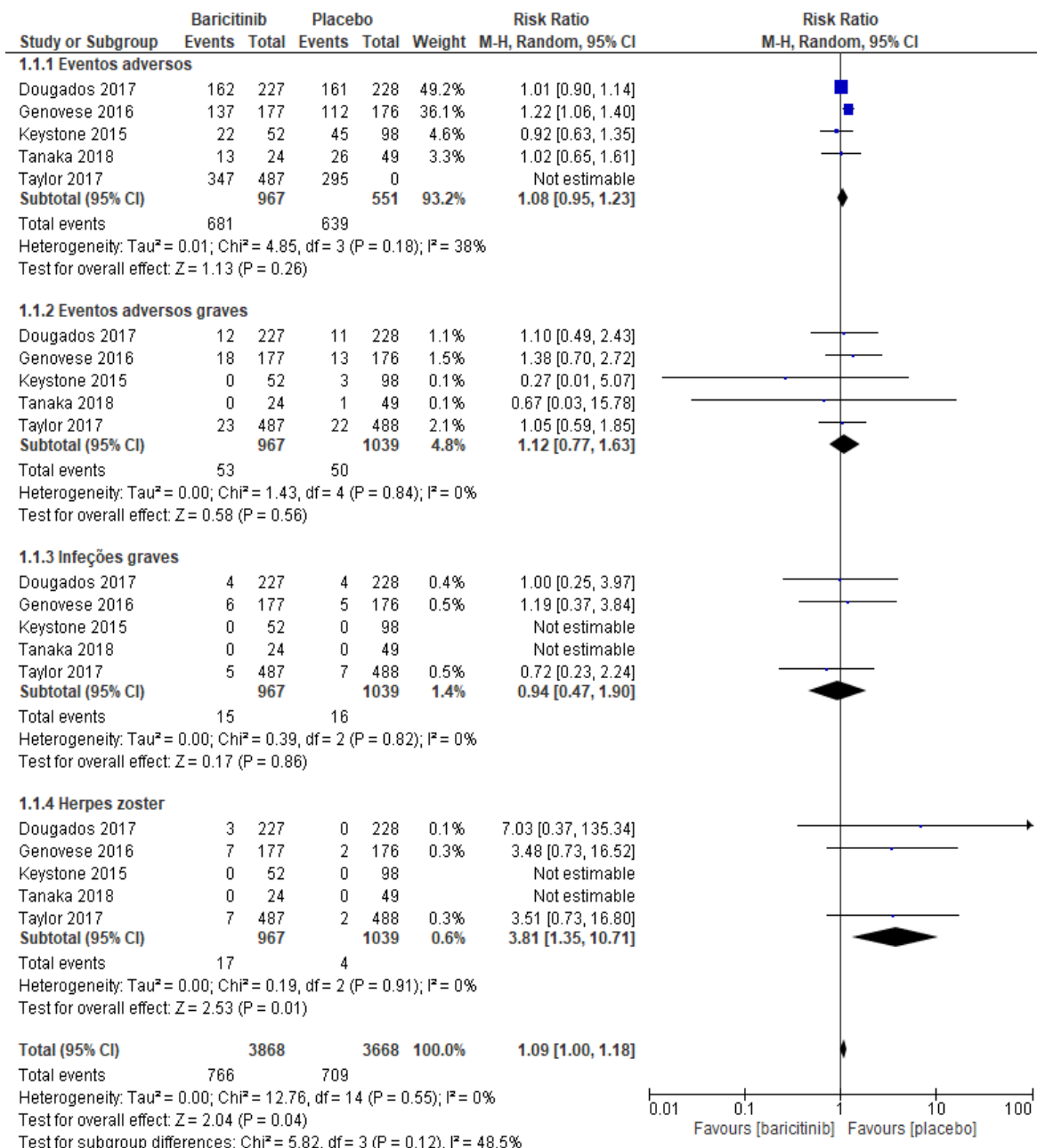


Figura 5 – Meta-análise do baricitinib 4 mg/dia versus placebo.

5.3 Discussão

A análise realizada teve por base os dados referentes à 12^a semana de dois ensaios clínicos de fase dois e à 24^a semana de três ensaios clínicos de fase três. As doses de baricitinib consideradas de interesse para a realização deste estudo correspondem às doses atualmente comercializadas, 2 e 4 mg.

Esta meta-análise demonstra não existir diferenças substanciais entre o perfil de segurança do baricitinib comparativamente com o placebo. Apenas o risco de contrair herpes zoster é superior no grupo de estudo sujeito ao baricitinib 4 mg, relativamente ao grupo controlo. Eventos adversos, eventos adversos graves e infeções graves apresentam valores similares nos diferentes grupos de estudo. O número de eventos adversos cardiovasculares graves, o número de mortes e o número de cancros foram também muito similares entre o grupo que recebeu baricitinib e o grupo placebo. Apenas no que diz respeito a eventos tromboembólicos venosos o grupo placebo não apresenta nenhum caso a reportar.

O risco associado ao herpes zoster, semelhante ao observado com outros inibidores da JAK e maior que o observado com bDMARDs, pode resultar da inibição de interferões do tipo I, cuja via de sinalização depende do heterodímero JAK1 / Tyk2. Foram observados aumentos dependentes da dose no risco de contrair herpes zoster em doentes com lúpus eritematoso sistémico com anticorpos anti-interferão do tipo I, sem que se tenha demonstrado um aumento no risco de infeções graves. Tal sugere que o aumento do risco de herpes zoster depende de um mecanismo específico e não da supressão imunológica generalizada. A vacinação contra o herpes zoster em doentes selecionados antes de se iniciar a terapêutica com inibidores da JAK pode representar uma opção viável (Smolen *et al.*, 2019).

6. Conclusão

A produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias, consequência da resposta imune, sistêmica e desregulada, faz desencadear um conjunto de acontecimentos que culminam na destruição da articulação. Neste sentido, a inibição de citocinas pró-inflamatórias ou dos respectivos recetores, representa uma oportunidade terapêutica para doentes com AR.

Dentro do vasto leque de novas opções terapêuticas surgiu o baricitinib, cujo mecanismo de ação assenta em modular a sinalização de citocinas ao interferir com a via JAK/STAT. Este apresenta a vantagem de ser administrado por via oral, comparativamente aos bDMARDs administrados por infusão ou injeção subcutânea, e ainda a mais-valia de ser tomado apenas uma vez ao dia, quando comparado com o tofacitinib (duas vezes ao dia). Atualmente, encontra-se já comercializado nas doses de 2 e 4 mg, no entanto, são ainda levantadas algumas questões relativamente à sua segurança.

A meta-análise previamente realizada permitiu ampliar o estudo do perfil de segurança do baricitinib, tendo revelado resultados promissores onde, de um modo geral, não existiram grandes discrepâncias entre os grupos sujeitos ao baricitinib e o grupo controlo. Contudo, ainda que o balanço final seja positivo, importa destacar a incidência significativa de herpes zoster no grupo baricitinib 4 mg, comparativamente ao placebo.

Por fim, importa referir que esta meta-análise apresenta algumas limitações. Desde logo, não foi avaliada a qualidade metodológica dos estudos incluídos. Adicionalmente, o número de ensaios clínicos é bastante reduzido assim como o número de participantes. Acresce ainda a duração dos ensaios clínicos, que se revela curta. Mais ensaios clínicos, com maior duração e maior número e diversidade de participantes são assim necessários para clarificar questões remanescentes e conferir maior robustez às conclusões atuais.

7. Bibliografia

ABBASI, Mojtaba *et al.* - Strategies toward rheumatoid arthritis therapy; the old and the new. **Journal of Cellular Physiology**. . ISSN 10974652. 234:7 (2019) 10018–10031. doi: 10.1002/jcp.27860.

ALETAHA, Daniel; SMOLEN, Josef S. - Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. **JAMA - Journal of the American Medical Association**. . ISSN 15383598. 320:13 (2018) 1360–1372. doi: 10.1001/jama.2018.13103.

BURMESTER, Gerd R.; POPE, Janet E. - Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. **The Lancet**. . ISSN 1474547X. 389:10086 (2017) 2338–2348. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31491-5.

CHOY, Ernest H. S. *et al.* - The effect of JAK1/JAK2 inhibition in rheumatoid arthritis: efficacy and safety of baricitinib. **Clinical and experimental rheumatology**. . ISSN 0392856X. 37:4 (2019) 694–704.

DOUGADOS, Maxime *et al.* - Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: Results from the RA-BUILD study. **Annals of the Rheumatic Diseases**. . ISSN 14682060. 76:1 (2017) 88–95. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210094.

GENOVESE, Mark C. *et al.* - Baricitinib in patients with refractory rheumatoid arthritis. **New England Journal of Medicine**. . ISSN 15334406. 374:13 (2016) 1243–1252. doi: 10.1056/NEJMoa1507247.

HONDA, Suguru; HARIGAI, Masayoshi - The safety of baricitinib in patients with rheumatoid arthritis. **Expert Opinion on Drug Safety**. . ISSN 1744764X. 19:5 (2020) 545–551. doi: 10.1080/14740338.2020.1743263.

JOSÉ, Eduardo; DOS, Ferreira; CUNHA, Madalena - Interpretação Crítica dos Resultados Estatísticos de uma Meta-Análise: Estratégias Metodológicas. **Millenium**. . ISSN 0873-3015. 44:44 (2013) 85–98.

KAWALEC, Paweł *et al.* - New alternative in the treatment of rheumatoid arthritis: Clinical utility of baricitinib. **Therapeutics and Clinical Risk Management**. . ISSN 1178203X. 15:2019) 275–284. doi: 10.2147/TCRM.S192440.

KEYSTONE, Edward C. *et al.* - Safety and efficacy of baricitinib at 24 weeks in patients with rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to methotrexate. **Annals of the Rheumatic Diseases**. . ISSN 14682060. 74:2 (2015) 333–340. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206478.

LIBERATI, Alessandro *et al.* - The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration. **PLoS Medicine**. . ISSN 15491277. 6:7 (2009). doi: 10.1371/journal.pmed.1000100.

LIN, Lifeng; CHU, Haitao - Quantifying publication bias in meta-analysis. **Biometrics**. . ISSN 15410420. 74:3 (2018) 785–794. doi: 10.1111/biom.12817.

LITTLEJOHN, Emily A.; MONRAD, Seetha U. - Early Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. **Primary Care - Clinics in Office Practice**. . ISSN 1558299X. 45:2 (2018) 237–255. doi: 10.1016/j.pop.2018.02.010.

MARKHAM, Anthony - Baricitinib: First Global Approval. **Drugs**. . ISSN 11791950. 77:6 (2017) 697–704. doi: 10.1007/s40265-017-0723-3.

MOGUL, Amanda; CORSI, Katherine; MCAULIFFE, Laura - Baricitinib: The Second FDA-Approved JAK Inhibitor for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. **Annals of Pharmacotherapy**. . ISSN 15426270. 53:9 (2019) 947–953. doi: 10.1177/1060028019839650.

MOHER, David *et al.* - Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. **International Journal of Surgery**. . ISSN 17439191. 8:5 (2010) 336–341. doi: 10.1016/j.ijssu.2010.02.007.

NAKAYAMADA, Shingo *et al.* - Recent Progress in JAK Inhibitors for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. **BioDrugs**. . ISSN 1179190X. 30:5 (2016) 407–419. doi: 10.1007/s40259-016-0190-5.

PEREIRA, Mauricio Gomes; GALVÃO, Taís Freire - Heterogeneidade e viés de publicação em revisões sistemáticas. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**. . ISSN 1679-4974. 23:4 (2014) 775–778. doi: 10.5123/s1679-49742014000400021.

Rheumatoid arthritis - **Nature Reviews Disease Primers**. . ISSN 2056676X. 4:2018). doi: 10.1038/nrdp.2018.2.

RICHEZ, Christophe *et al.* - Efficacy of baricitinib in the treatment of rheumatoid arthritis. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**. . ISSN 17447666. 18:13 (2017) 1399–1407. doi: 10.1080/14656566.2017.1359256.

ROTHSTEIN, Hannah R.; SUTTON, Alexander J.; BORENSTEIN, Michael - Publication Bias in Meta-Analysis. **Publication Bias in Meta-Analysis: Prevention, Assessment and Adjustments**. (2006) 1–7. doi: 10.1002/0470870168.ch1.

SCOTT, David L.; WOLFE, Frederick; HUIZINGA, Tom W. J. - Rheumatoid arthritis. **The Lancet**. . ISSN 01406736. 376:9746 (2010) 1094–1108. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60826-4.

SMOLEN, Josef S. *et al.* - Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. **Annals of the Rheumatic Diseases**. . ISSN 14682060. 75:1 (2016) 3–15. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207524.

SMOLEN, Josef S. *et al.* - Safety profile of baricitinib in patients with active rheumatoid arthritis with over 2 years median time in treatment. **Journal of Rheumatology**. . ISSN 14992752. 46:1 (2019) 7–18. doi: 10.3899/jrheum.171361.

SMOLEN, Josef S.; ALETAHA, Daniel; MCINNES, Iain B. - Rheumatoid arthritis. **The Lancet**. . ISSN 1474547X. 388:10055 (2016) 2023–2038. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8.

SOCIEDADE PORTUGUESA DE REUMATOLOGIA S.D. - **Artrite Reumatóide**. [Acedido a 20 de fevereiro de 2020] Disponível na internet: <https://spreumatologia.pt/artrite-reumatoide/>

SPARKS, Jeffrey A. - In the Clinic® rheumatoid arthritis. **Annals of Internal Medicine**. . ISSN 15393704. 170:1 (2019) ITC1–ITC15. doi: 10.7326/AITC201901010.

STRAND, Vibeke *et al.* - Tofacitinib in Combination With Conventional Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Active Rheumatoid Arthritis: Patient-Reported Outcomes From a Phase III Randomized Controlled Trial. **Arthritis Care and Research**. . ISSN 21514658. 69:4 (2017) 592–598. doi: 10.1002/acr.23004.

TANAKA, Yoshiya *et al.* - Efficacy and safety of baricitinib in Japanese patients with active rheumatoid arthritis receiving background methotrexate therapy: A 12-week, double-blind,

randomized placebo-controlled study. **Journal of Rheumatology**. . ISSN 14992752. 43:3 (2016) 504–511. doi: 10.3899/jrheum.150613.

TAYLOR, Peter C. *et al.* - Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. **New England Journal of Medicine**. . ISSN 15334406. 376:7 (2017) 652–662. doi: 10.1056/NEJMoal608345.

WINTHROP, Kevin L. - The emerging safety profile of JAK inhibitors in rheumatic disease. **Nature Reviews Rheumatology**. . ISSN 17594804. 13:4 (2017) 234–243. doi: 10.1038/nrrheum.2017.23.

WOUDE, Diane Van Der; HELM-VAN MIL, Annette H. M. Van Der - Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. **Best Practice and Research: Clinical Rheumatology**. . ISSN 15321770. 32:2 (2018) 174–187. doi: 10.1016/j.berh.2018.10.005.