UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

ESCOLA DE ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO PRETO

CAMILA SANTANA JUSTO CINTRA SAMPAIO

Sistema de monitoramento de biossimilares: desenvolvimento e avaliação de protótipo

RIBEIRÃO PRETO

2022

CAMILA SANTANA JUSTO CINTRA SAMPAIO

Sistema de monitoramento de biossimilares: desenvolvimento e avaliação de protótipo

Tese apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Ciências, Programa de Pós-Graduação em Enfermagem Fundamental.

Linha de pesquisa: Gestão e gerenciamento de serviços de saúde e enfermagem

Orientadora: Marta Cristiane Alves Pereira

RIBEIRÃO PRETO

2022

Autorizo a reprodução e a divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Sampaio, Camila Santana Justo Cintra
Sistema de monitoramento de biossimilares: desenvolvimento e avaliação de protótipo. Ribeirão Preto, 2022.
162 p. : il. ; 30 cm

Tese de Doutorado, apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Enfermagem Fundamental.
Orientadora: Marta Cristiane Alves Pereira

1. Informática médica. 2. Tecnologia. 3. Farmacovigilância. 4. Monitoramento de Medicamentos. 5. Sistemas de Notificação de Reações Adversas a Medicamentos.

SAMPAIO, Camila Santana Justo Cintra

Sistema de monitoramento de biossimilares: desenvolvimento e avaliação de protótipo

Tese apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Ciências, Programa de Pós-Graduação em Enfermagem Fundamental.

Aprovado em / /

Presidente

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Comissão Julgadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

DEDICATÓRIA

À família, base e essência, apoio emocional e incentivo.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

O espaço limitado desta seção de agradecimentos, seguramente, não me permite agradecer, como deveria, a todas as pessoas que contribuíram com o projeto ao longo desta importante caminhada para mais uma grande etapa da minha formação acadêmica. Faço aqui uma tentativa de expressar, em poucas palavras, mas com um grande sentimento de gratidão, pelo acolhimento recebido ao longo da trajetória.

Começo agradecendo a Deus, por colocar em mim a força de vontade necessária para estar sempre em evolução, em aprendizado. A força de vontade que me move e desafia a ser melhor, um pouquinho por dia, é a mesma que tento retribuir de alguma forma. Agradeço a Deus pelas pessoas com quem tenho a honra de conviver, pelas maravilhas recebidas, pelas dificuldades enfrentadas. **Deus, Jesus, Nossa Senhora e meu Anjo**: com vocês todo caminho fica mais sereno.

Agradeço à prof.ª Dr.ª **Marta Cristiane Alves Pereira** pela acolhida e forte orientação. Grande entusiasta da tecnologia em saúde.

Agradeço à prof.ª Dr.ª **Yolanda Dora Martinez Évora**, profissional admirável que compartilha conhecimento de forma leve e mágica, me acolheu, nos idos de 2011, e vem partilhando incontáveis ensinamentos.

Agradeço ao prof.º Dr. **Alexandre Leite Rangel** e à prof.ª Dr.ª **Helaine Carneiro Carpucho** pela presteza, pelas sugestões e por compartilhar a rica vivência, profissional e pessoal, não apenas no exame de qualificação, mas em todos os encontros. A **Helaine** é a responsável por plantar em mim a sementinha da segurança do paciente, lá em 2007, e sempre um forte exemplo a ser seguido.

Agradeço à prof.ª Dr.ª **Regina Célia Garcia de Andrade** pela oportunidade de participar do Programa de Aperfeiçoamento de Ensino na Faculdade de Farmácia. Foi uma experiência enriquecedora.

Agradeço à prof.ª Dr.ª **Gecilmara Salviato Pileggi** e à prof.ª Dr.ª **Gilda Aparecida Ferreira** pelo constante incentivo e forte apoio na temática medicamento biossimilar.

Agradeço ao **Vanderson Paim** que compartilhou conhecimento, experiência e contribuiu para este projeto desenvolvendo, ativamente, o protótipo de software.

Agradeço a cada participante do Comitê (Especialistas e Avaliadores) que abriram as portas e o coração para nossos encontros virtuais, dividiram conhecimento e contribuíram com importantes apontamentos. O contato com cada um de vocês foi engrandecedor e fundamental para este projeto.

Agradeço à minha mãe **Marilza** e à minha irmã **Carolina** por me apoiarem, incentivarem e entenderem minha forte ausência nos últimos meses. Vocês são fundamentais na minha vida.

Agradeço ao meu pai **Paulo Sergio** por sempre tentar simplificar minha vida, mesmo que de um jeito tão particular.

Agradeço aos amados **Maria Clara** e **Matheus** por cada sorriso, por tanto carinho e por momentos com muita diversão, brincadeiras e lição de casa!

Agradeço à minha avó **Aparecida** por sempre me receber com aquele abraço quente. Com seus 96 anos, sempre foi um exemplo de fortaleza e fé.

Agradeço às minhas tias e tios: **Mariangela, Mauricio, Maurilo, Marinês** e **Mariluci** pelo incentivo, estímulo e orações. Tenham certeza de que recebi todas as energias positivas enviadas.

Agradeço aos amigos **Rodrigo Basso** e **André Moura** pelas importantes contribuições, acadêmica e de vida, ao longo desses (muitos) anos. Muito obrigada pelo forte apoio emocional na reta final, por todas as orientações acadêmicas e por terem colocado a mão na massa para contribuir diretamente com este projeto. Seus apontamentos foram essenciais.

Agradeço à **Cecília Bortoletto,** à **Claúdia Leite** e à **Sara Barbosa,** amigas que o curso de inovação em saúde me presentou, por partilharem das minhas angústias e compartilharem um pouquinho da experiência em pesquisa.

Agradeço à **Gabriela Faustino** por todo conhecimento compartilhamento. Mulher forte que admiro e por quem sou muito grata por ter em minha vida.

Agradeço ao meu casal americano, **Renata** e **Rodrigo**, por me proporcionaram momentos únicos, poucos meses antes de finalizar este projeto. Foram fundamentais para me dar força e disposição para atingir este objetivo.

Agradeço ao meu casal francano, **Adriana** e **Leo**, pela companhia, real e virtual, por todos os momentos de descontração e por toda energia compartilhada.

E a você, **José Neto**, agradeço pela paciência, compreensão e estímulo para finalizar este projeto.

Agradeço aos professores e funcionários da **Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto** pela dedicação ao nosso ensino, mesmo com a intempéries desses tempos de crise.

A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste projeto: muito obrigada!

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

“Não se gerencia o que não se mede,
não se mede o que não se define,
não se define o que não se entende e
não há sucesso no que não se gerencia”
William Edwards Deming

RESUMO

SAMPAIO, C. S. J. C. **Sistema de monitoramento de biossimilares**: desenvolvimento e avaliação de protótipo. 2022. 162f. Tese de doutorado – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2022.

A evolução da biotecnologia somada à ascensão da tecnologia para recombinação do DNA impulsionou a produção de biológicos ao longo de décadas. Com o término das patentes, os biossimilares emergiram com potencial de gerar um grande impacto na acessibilidade e assim estabelecer seu lugar no mercado após comprovação da equivalência com o medicamento biológico. Entretanto, as preocupações sobre as trocas de medicamentos biológicos e biossimilares é um importante debate atual que ressalta a relevância de acompanhamento pós mercado das pessoas em uso de biofármacos. Este estudo teve como objetivo elaborar um protótipo para identificar e validar os dados necessários para a construção de um software específico para o monitoramento dos medicamentos biossimilares para doenças inflamatórias imunomediadas, tendo em vista o processo de trabalho dos profissionais de saúde e da indústria farmacêutica, considerando os aspectos legais e legislativos das agências reguladoras em benefício do doente crônico. Trata-se de uma pesquisa aplicada, com abordagem qualitativa, na modalidade pesquisa-ação. A população amostral foi constituída por profissionais de saúde, profissionais da indústria farmacêutica, agência reguladora, usuários de medicamento biológico e medicamento biossimilar e especialistas de informática que aceitaram participar da pesquisa por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Abordados na primeira etapa do estudo, os apontamentos dos integrantes do Comitê de Especialistas agregaram as diretrizes estabelecidas pelas agências reguladoras e contribuíram com o levantamento de requisitos que, permeado por padrões de terminologia, direcionou o desenvolvimento dos protótipos (estático e de software). O Adobe Illustrator® foi o editor de imagens vetoriais utilizado para desenvolver o protótipo estático e contribuir para consolidar as telas, ao passo que o protótipo de software explorou as potencialidades da tecnologia Angular e favoreceu a interação do usuário com as telas desenvolvidas. Na segunda fase do estudo, os integrantes do Comitê de Avaliadores acessaram o protótipo para avaliação da tecnologia por meio da aplicação de um questionário. Os resultados evidenciam a importância de desenvolver estratégias para identificar os desvios de qualidade e dessa forma minimizar os eventuais danos das novas gerações de medicamentos. Soma-se a relevância de identificar as trocas de medicamentos biológicos e biossimilares e qualificar as informações para favorecer o acompanhamento pós mercado dos biofármacos e, assim, fortalecer a farmacovigilância e contribuir com a segurança do paciente. A aproximação entre o pesquisador e as pessoas implicadas na jornada do paciente em uso de medicamento biológico e biossimilar proporcionou a inserção de perspectivas não previstas pela literatura e, sobretudo, delineou potenciais soluções para os problemas apontados.

Palavras-chave: Informática Médica. Tecnologia. Farmacovigilância. Monitoramento de Medicamentos. Sistemas de Notificação de Reações Adversas a Medicamentos.

ABSTRACT

SAMPAIO, C. S. J.C. **Biosimilar monitoring system**: prototype development and evaluation. 2022. 162p. Doctoral thesis – College of Nursing at Ribeirão Preto, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2022.

The evolution of biotechnology added to the rise of technology for DNA recombination boosted the production of biologicals for decades. With the end of patents, biosimilars emerged with the potential to generate a great impact on accessibility and thus establish their place in the market after proof of equivalence with biological medicine. However, concerns regarding the exchange of biological and biosimilar medicines is an important current debate that highlights the relevance of post-market monitoring of people using biopharmaceuticals. This study aimed to develop a prototype to validate the data necessary for the monitoring of biological and biosimilar medicines for immune-mediated inflammatory diseases. It is an applied research, with a qualitative approach, in the action-research modality. The sample population consisted of health professionals, professionals from the pharmaceutical industry, regulatory agency, users of biological and biosimilar products and IT specialists who agreed to participate in the research by signing the Free and Informed Consent Form. Approached in the first stage of the study, the notes of the members of the Committee of Experts added the guidelines established by the regulatory agencies and contributed to the survey of requirements that, permeated by terminology standards, guided the development of prototypes (static and software). Adobe Illustrator® was the vector image editor used to develop the static prototype and contributed to consolidate the developed screens, while the software prototype explored the potential of Angular technology and favored user interaction with the screens developed. In the second phase of the study, the members of the Committee of Evaluators accessed the prototype for evaluating the technology through the application of a questionnaire. The results show the importance of developing strategies to identify quality deviations and minimize the potential damages of new generations of medicines. biopharmaceuticals and, thus, strengthen pharmacovigilance and contribute to patient safety. The approximation between the researcher and the people involved in the journey of the patient using biological and biosimilar medicines provided the insertion of perspectives not foreseen in the literature and, above all, outlining potential solutions to the problems mentioned.

Keywords: Medical Informatics. Technology. Pharmacovigilance. Drug Monitoring. Adverse Drug Reaction Reporting Systems

RESUMEN

SAMPAIO, C. S. J. C. **Sistema de seguimiento de biosimilares**: desarrollo y evaluación de prototipos. 2022. 162f. Tesis de doctorado - Escuela de Enfermería de Ribeirão Preto, Universidad de São Paulo, Ribeirão Preto, 2022.

La evolución de la biotecnología sumada al auge de la tecnología para la recombinación del ADN ha impulsado la producción de biológicos durante décadas. Con el fin de las patentes, los biosimilares surgieron con potencial de generar un gran impacto en la accesibilidad y así establecer su lugar en el mercado luego de la prueba de equivalencia con el medicamento biológico. Sin embargo, las preocupaciones sobre el cambio de medicamentos biológicos y biosimilares es un debate actual importante que enfatiza la relevancia del seguimiento posterior a la comercialización de las personas que usan biofarmacéuticos. El objetivo de este estudio fue desarrollar un prototipo para validar los datos necesarios para el seguimiento de fármacos biológicos y biosimilares para enfermedades inflamatorias inmunomediadas. Tratase de una investigación aplicada, con enfoque cualitativo, en la modalidad de investigación-acción. La población de la muestra estuvo conformada por profesionales de la salud, profesionales de la industria farmacéutica, agencia reguladora, usuarios de productos biológicos y biosimilares y especialistas en informática que aceptaron participar en la investigación mediante la firma del Término de Consentimiento Libre e Informado. Abordadas en la primera etapa del estudio, las notas de los miembros del Comité de Expertos añadieron los lineamientos establecidos por las agencias reguladoras y contribuyeron al relevamiento de requisitos que, permeados por estándares terminológicos, orientaron el desarrollo de prototipos (estáticos y de software). Adobe Illustrator® fue el editor de imágenes vectoriales utilizado para desarrollar el prototipo estático y contribuir a consolidar las pantallas, mientras que el prototipo de software exploró el potencial de la tecnología Angular y favoreció la interacción del usuario con las pantallas desarrolladas. En la segunda fase del estudio, los miembros del Comité de Evaluadores accedieron al prototipo de evaluación de la tecnología mediante la aplicación de un cuestionario. Los resultados evidencian la importancia de desarrollar estrategias para identificar desviaciones en la calidad y minimizar cualquier daño causado por las nuevas generaciones de medicamentos. A esto sumase la relevancia de identificar los cambios de medicamentos biológicos y biosimilares y calificar la información para favorecer el seguimiento post-comercialización de los biofármacos y, así, fortalecer la farmacovigilancia y contribuir a la seguridad del paciente. La aproximación entre el investigador y las personas involucradas en el camino del paciente en uso de medicamentos biológicos y biosimilares proporcionó la inserción de perspectivas no previstas en la literatura y, sobre todo, esbozar posibles soluciones para los problemas señalados.

Palabras clave: Informática Médica. Tecnología. Farmacovigilancia. Monitoreo de Drogas. Sistemas de Registro de Reacción Adversa a Medicamentos

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURAS

FIGURA 1 - ESTRUTURAÇÃO DA INFORMAÇÃO EM UM BANCO DE DADOS 26
FIGURA 2 - POTENCIALIDADES DAS TECNOLOGIAS DE INFORMAÇÃO E COMUNICAÇÃO 27
FIGURA 3 - PROGRAMA DE MONITORAMENTO INTERNACIONAL DE MEDICAMENTOS DA OMS SOB GESTÃO DA UMC 28
FIGURA 4 - ALGUNS CONCEITOS-CHAVE DA CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DE SEGURANÇA DO PACIENTE 29
FIGURA 5 - FLUXO DO ENVIO DOS RELATÓRIOS DE EVENTOS ADVERSOS ASSOCIADOS A MEDICAMENTOS E VACINAS PARA A BASE DE DADOS GLOBAL VIGIBASE 30
FIGURA 6 - VIGIMED, SISTEMA NACIONAL DE NOTIFICAÇÃO ELETRÔNICA VIGENTE NO BRASIL 32
FIGURA 7 - ETAPAS LÓGICAS NA TERAPIA DE MEDICAMENTOS 35
FIGURA 8 - CICLO DA TERAPIA DE MEDICAMENTOS 41
FIGURA 9 - DIFERENÇAS NAS ETAPAS DE DESENVOLVIMENTO DOS BIOFÁRMACOS 44
FIGURA 10 - PARTICULARIDADES E SIMILARIDADES ENTRE O MEDICAMENTO BIOLÓGICO E O BIOSSIMILAR 45
FIGURA 11 - ETAPAS DO DESENVOLVIMENTO DO MEDICAMENTO BIOSSIMILAR 46
FIGURA 12 - CONSIDERAÇÕES RELEVANTES SOBRE OS MEDICAMENTOS BIOSSIMILARES 50
FIGURA 13 - FARMACOVIGILÂNCIA: REUNIÃO DOS DADOS PROVENIENTE DA TERAPIA MEDICAMENTOSA E DAS NOTIFICAÇÕES DE REAÇÕES ADVERSAS 54
FIGURA 14 - INTERCAMBIALIDADE, DIFERENÇAS ENTRE TROCA E SUBSTITUIÇÃO 58
FIGURA 15 - CICLO DA PESQUISA-AÇÃO 69
FIGURA 16 - RESUMO DAS PRINCIPAIS FASES DA PESQUISA-AÇÃO 71
FIGURA 17 - POPULAÇÃO DO ESTUDO 73
FIGURA 18 - DISTRIBUIÇÃO DA POPULAÇÃO DE PESQUISA ENTRE COMITÊ DE ESPECIALISTAS E COMITÊ DE AVALIADORES NAS DUAS ETAPAS DO ESTUDO 75
FIGURA 19 - APOIO OPERACIONAL PARA CONTATO COM A POPULAÇÃO DO ESTUDO 78
FIGURA 20 - CONVITES ENVIADOS PARA INTEGRAR AO COMITÊ DE ESPECIALISTAS 80
FIGURA 21 - CONVITES ENVIADOS PARA INTEGRAR AO COMITÊ DE AVALIADORES 81
FIGURA 22 - FASES DO *DESIGN THINKING* PARA ENTENDER-EXPLORAR-MATERIALIZAR 84
FIGURA 23 - TELA DO PROTÓTIPO DE SOFTWARE PARA CADASTRAR E ATUALIZAR MEDICAMENTOS BIOLÓGICO E/OU BIOSSIMILAR 92
FIGURA 24 - PERMISSÕES DE ACESSOS ÀS TELAS DO PROTÓTIPO DE SOFTWARE PARA GESTÃO DA TERAPIA MEDICAMENTOSA E MONITORAMENTO 95
FIGURA 25 - LEVANTAMENTO DE REQUISITOS: IDENTIFICAÇÃO DAS TELAS A SEREM DESENVOLVIDAS NOS PROTÓTIPOS (ESTÁTICO E DE SOFTWARE) 97
FIGURA 26 - TELA DE APRESENTAÇÃO DO PROTÓTIPO DE SOFTWARE PARA ACESSO AO MENU 98
FIGURA 27 - FLUXO IDEAL SUGERIDO PARA A FASE DE TESTES 99
FIGURA 28 - TELA DO PROTÓTIPO DE SOFTWARE PARA ACESSO À PRESCRIÇÃO DO MEDICAMENTO 101

FIGURA 29 - TELA DO PROTÓTIPO ESTÁTICO PARA SIMULAR ALERTA DE REAÇÕES CONHECIDAS DURANTE A PRESCRIÇÃO DE MEDICAMENTOS 102
FIGURA 30 - TELA DO PROTÓTIPO DE SOFTWARE PARA ACESSO À DISPENSAÇÃO DO MEDICAMENTO SEM SUBSTITUIÇÃO DO MEDICAMENTO 104
FIGURA 31 - TELA DO PROTÓTIPO DE SOFTWARE PARA ACESSO À DISPENSAÇÃO DO MEDICAMENTO COM SUBSTITUIÇÃO DO MEDICAMENTO PRESCRITO..... 106
FIGURA 32 - TELA DO PROTÓTIPO DE SOFTWARE PARA ACESSO À ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO 108
FIGURA 33 - TELA DO PROTÓTIPO DE SOFTWARE PARA ACESSO AOS DADOS SOBRE INTERCAMBIALIDADE 113
FIGURA 34 - TELA DO PROTÓTIPO ESTÁTICO PARA ACESSO AOS DADOS SOBRE INTERCAMBIALIDADE, SIMULA FILTRO POR PACIENTE..... 114
FIGURA 35 - TELA DO PROTÓTIPO DE SOFTWARE PARA ACESSO AOS DADOS SOBRE RASTREABILIDADE 115
FIGURA 36 - TELA DO PROTÓTIPO ESTÁTICO PARA ACESSO AOS DADOS SOBRE RASTREABILIDADE, SIMULA FILTRO POR PACIENTE 116
FIGURA 37 - TELA DO PROTÓTIPO DE SOFTWARE PARA ACESSO AOS DADOS SOBRE AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS..... 117
FIGURA 38 - TELA DO PROTÓTIPO ESTÁTICO PARA ACESSO AOS DADOS DA AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS, SIMULA FILTRO POR PACIENTE 119
FIGURA 39 - FLUXO DE INFORMAÇÃO NO QUAL VIGIMED REALIZA UMA SOLICITAÇÃO (VIA API) A SISTEMAS DE PRESCRIÇÃO ELETRÔNICA PARA VISUALIZAR EFETIVIDADE DO TRATAMENTO E EVENTOS ADVERSOS 122

GRÁFICO

GRÁFICO 1 - DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA DOS INTEGRANTES DOS COMITÊS (ESPECIALISTAS N=22; AVALIADORES N=36), POR REGIÃO POLÍTICA BRASILEIRA. RIBEIRÃO PRETO – SP (2022). 82

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - RESULTADO DA AVALIAÇÃO DO PROTÓTIPO DE SOFTWARE, REALIZADA PELO COMITÊ DE AVALIADORES (N=36). RIBEIRÃO PRETO – SP (2022). 125

LISTA DE ABREVIATURAS

ADE	*Adverse Drugs Events*
ADR	*Adversing Drug Reactions*
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
API	*Application Programming Interface*
ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
BPCI	*Biologics Price Competition and Innovation Act*
BAP	*Biosimilar Action Plan*
CIA	Centro de Informação e Análise
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia SUS
COFEN	Conselho Federal de Enfermagem
CFF	Conselho Federal de Farmácia
CFM	Conselho Federal de Medicina
DCB	Denominação Comum Brasileira
DCI	Denominação Comum Internacional
DRM	Detentores de Registro de Medicamento
EAM	Evento Adverso a Medicamentos
EUA	Estados Unidos da América
EDQM	*European Pharmacopoeia*
EMA	*European Medicine Agency*
FDA	*Food and Drug Administration*
GPBio	Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos
HCP	*Health Care Professionals*
HL7	*Health Level 7*
IDMP	*Identification of Medicinal Products*
IMIDs	*Imune-Mediated Inflammatory Siseases*
ICSRs	*Individual Case Safety Reports*
IHS	*Institute for Healthcare Informatics*
IHE	*Integrating the Healthcare Enterprise*
INN	*International Nonproprietary Name*

ISO	*International Organization for Standardization*
MedDRA	*Medical Dictionary for Regulatory Activities*
MS	Ministério da Saúde
NAS	*New Active Substances*
NBR	Norma Brasileira
OBM	Ontologia Brasileira de Medicamentos
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
PPAM	Parecer Público de Aprovação do Medicamento
PGR	Plano de Gestão de Riscos
PAES	*Post-Authorization Efficacy Study*
PASS	*Post-Authorization Safety Study*
PIDM	*Programme for International Drug Monitoring*
PCDT	Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
RAMs	Reações adversas a medicamentos
RWD	*Real-World Data*
RWE	*Real-World Evidence*
RPBR	Relatórios Periódicos de Avaliação Benefício-Risco
REDCap	*Research Electronic Data Capture*
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
SNCM	Sistema Nacional de Controle de Medicamentos
Notivisa	Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária
SUS	Sistema Único de Saúde
TC	*Technical Committees*
TICs	Tecnologias de Informação e Comunicação
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UMC	*The Uppsala Monitoring Center*
TLS	*Transport Layer Securit*
UPC	Unidade de Pesquisa Clínica

Sumário

Apresentação 20
1 Introdução 23
1.1 Etapas lógicas na terapia medicamentosa 34
1.1.1 Prescrição do medicamento 35
1.1.2 Dispensação do medicamento 37
1.1.3 Administração do medicamento 39
1.2 Medicamento Biossimilar 41
1.3 Regulamentação e vantagens dos medicamentos biossimilares 47
2 Objetivos 65
2.1 Objetivo geral 66
2.2 Objetivos específicos 66
3 Percurso Metodológico 67
3.1 Delineamento do estudo 68
3.2 Desenvolvimento do estudo 70
3.3 População e amostra 72
3.3.1 Contato com a população de pesquisa 77
3.4 Coleta de Dados 82
3.5 Construção dos protótipos estático e de software 83
3.6 Aspectos éticos 86
4 Resultados e Discussão 88
4.1 Vigilância dos medicamentos 89
4.2 Ciclo da terapia medicamentosa 95
4.3 Monitorar eventos associados à terapia medicamentosa 109
Considerações Finais 126
Referências 129

APÊNDICES 146

APÊNDICE A - Apresentação do projeto e convite para integrar ao Comitê de Especialistas 147

APÊNDICE B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para participação em pesquisa: Comitê de Especialistas 148

APÊNDICE C – Apresentação do projeto e convite para integrar ao Comitê de Avaliadores 151

APÊNDICE D - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para participação em pesquisa: Comitê de Avaliadores 152

APÊNDICE E – Formulário de avaliação do projeto 153

ANEXOS 154

ANEXO A – Formulário para o integrante do Comitê de Especialistas sinalizar anuência e o melhor dia e horário para a reunião online 155

ANEXO B – Tela do protótipo estático que guiou o desenvolvimento da tela de prescrição do medicamento no protótipo de software 156

ANEXO C - Tela do protótipo estático que guiou o desenvolvimento da tela de dispensação do medicamento no protótipo de software, sem substituição 157

ANEXO D - Tela do protótipo estático que guiou o desenvolvimento da dispensação no protótipo de software, com substituição 158

ANEXO E - Tela do protótipo estático que guiou o desenvolvimento da tela para administração do medicamento no protótipo de software 159

ANEXO F - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo 160

Apresentação

A magnitude do tema Segurança do Paciente foi a motivação para este trabalho. A oportunidade de explorar os conceitos da informática, maximizar as potencialidades das Tecnologias da Informação e Comunicação, aplicar os conhecimentos adquiridos ao longo da trajetória da pesquisadora e cooperar com a qualificação das informações acerca da farmacovigilância é a luz que guia este projeto.

A aproximação da pesquisadora com centros de referência como o Centro de Informação e Análise (CIA) e Unidade de Pesquisa Clínica (UPC) do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, o Instituto de Ensino e Pesquisa do Hospital Sírio-libanês e a Unidade de Pesquisa da Sociedade Brasileira de Reumatologia, retrataram as dimensões sociais e econômicas que permeiam o uso de medicamentos, seus potenciais danos e o forte impacto na saúde pública e no bem-estar das pessoas.

Contribuir com um banco de dados global que possa direcionar as ações de programas de monitoramento de medicamentos e colaborar com a comunicação efetiva aos profissionais de saúde e ao público em geral – tanto para compreensão dos eventos quanto para a prevenção de novos danos que impactam a vida das pessoas – foram a força motriz para cooperar com a qualidade dos dados coletados no contexto da farmacovigilância e direcionar este projeto.

Uma sinergia de atores – agências reguladoras, legislação, educação, indústria farmacêutica e organização de pacientes, nacionais e internacionais – funciona como bússolas nos processos e somam forças com sistemas de informação que oferecem flexibilidade, integração e segurança. Relevante coesão, delineada por padrões que agrega as ações da farmacovigilância para fortalecer informações sobre os medicamentos além de compartilhar experiências e desafios enfrentados.

As últimas décadas oportunizaram um radical avanço da computação e das tecnologias para coleta de dados bem como uma forte ascensão da ciência e desenvolvimento de novos produtos, como os biofármacos. Fruto de elevados investimentos em tecnologia genética, os medicamentos biológicos são aludidos como importante marco no tratamento de doenças crônicas que, protegidos pelo sistema de patentes, proporcionam melhoria na qualidade de pessoas com condições crônicas (como artrite reumatoide, psoríase, esclerose múltipla, entre outras).

Com o término das patentes dos medicamentos biológicos inovadores (originador) e o forte interesse das empresas em adquirir tecnologia para produzir medicamentos biossimilares – medicamento biológico semelhante ao seu originador – evidenciou-se a necessidade de reunir informações sobre uso e eventos direcionados a esse nicho e, assim, contribuir para a avaliação efetiva do perfil de risco-benefício dos medicamentos biossimilares, aproximar das substituições entre os medicamentos (biológico e biossimilar) e fomentar dados para identificar a intercambialidade.

Tendo em vista a aproximação da pesquisadora com a literatura científica, com diretrizes e cenários internacionais além da importante visão dos usuários dos medicamentos biológicos e biossimilares, dos profissionais de saúde, da indústria farmacêutica e agência regulatória, foi possível identificar pontos fortes e fragilidades presentes na coleta de dados do ciclo da terapia de medicamentos dos biofármacos, com reflexos para o planejamento da terapêutica medicamentosa, da qualidade e da segurança da assistência a saúde.

Em síntese, a expectativa é explorar conceitos, estratégias, métodos e instrumentos para avaliação em saúde e contribuir com a vigilância após a dispensação dos medicamentos biológicos e biossimilares de forma a perscrutar em prol da investigação e avaliação de eventos adversos e desvios de qualidade. Outrossim, a monitorização colabora para traçar parâmetros para as possibilidades de intercambialidade e substituição de produtos biológicos.

1 Introdução

Ao longo dos últimos anos, as Tecnologias de Informação e Comunicação (TICs) receberam forte destaque. Todavia, durante a pandemia da COVID-19 as TICs mostraram-se imprescindíveis ao, entre outras importantes ações, mitigar impactos e impulsionar a monitorização de medicamentos com a farmacovigilância.

Com forte impacto na saúde pública e no bem-estar dos pacientes, a farmacovigilância está relacionada à detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos riscos associados a medicamentos (OMS, 2005a). Oportuniza informações de qualidade, para a avaliação efetiva do perfil de risco-benefício dos medicamentos, de maneira a melhorar a segurança do paciente, além de apoiar programas de saúde pública (OMS, 2005b).

Direcionado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), o monitoramento internacional de medicamento iniciou na década de 60, em resposta ao desastre da Talidomida, em Uppsala-Suécia, sendo o ponto de partida para a promoção de um ambiente favorável para identificação precoce da eficácia e segurança dos medicamentos, a partir de informações provenientes de diferentes partes do mundo (UMC, 2017).

Esse foi um importante acontecimento histórico que fomentou, na Assembleia Mundial da Saúde em 1963, a junção de informações sobre reações adversas a medicamentos e a monitorização dos medicamentos dispensados para uso público (UMC, 2017). Também estimulou a formação do Programa de Monitoramento Internacional de Medicamentos, em inglês *Programme for International Drug Monitoring* (PIDM) (UMC, 2017).

Na década seguinte, em 1978, criou-se o Centro de Monitoramento de Uppsala, *The Uppsala Monitoring Center* (UMC), de maneira independente, autofinanciado e sem fins lucrativos, com a expectativa de oferecer suporte técnico, orientações e contemplar a prática em farmacovigilância, referido como primórdio da estruturação da informação em um banco de dados que viria a ser conhecido como VigiBase, em 2001 (UMC, 2017).

A farmacovigilância apresenta uma influência significativa sobre as comunicações a fim de fortalecer a troca confiável e oportuna de informações relacionadas a medicamentos, além de dar suporte a programas de saúde pública nas esferas local, regional e internacional (OMS, 2005a; WHO, 2002).

No âmbito das Américas, as ações são direcionadas pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), da OMS, com papel fundamental na melhoria das políticas e dos serviços públicos de saúde, e objetivam alcançar metas comuns empreendendo ferramentas e técnicas de prevenção e educação para a saúde, sinalizadas como importantes para maximizarem os resultados adequados aos recursos disponíveis (BRASIL, 2017; PIOLA; VIANNA, 2002).

Respeitável rede de cooperação internacional, a OPAS/OMS impulsiona mecanismos de compartilhamento de informações e experiências que, somados à valorização do processo de comunicação, preconizada pela OMS, fortalecem a concretização das ações na saúde (OMS, 2005b).

As TICs são apontadas como uma estratégia de saúde ao facilitarem o processamento e a transmissão das informações, por meios eletrônicos, com potencial para contribuírem com a comunicação rápida e eficiente, inclusive à distância, colaborando com o suporte aos processos clínicos e educacionais (PRADO; PERES; LEITE, 2011).

Registra-se, assim, que as potencialidades das TICs revolucionaram, significativamente, o modo de viver, pensar, agir e comunicar e a inserção das tecnologias abrangem o alcance, a qualidade, a resolubilidade e a humanização na saúde, importantes características maximizadas pelo UMC – com apoio das organizações internacionais – que, atualmente, é responsável pelo único banco de dados global em farmacovigilância (UMC, 2017; SILVA; CORREIA; LIMA, 2010).

Por definição, dados são fatos brutos, em sua forma primária, enquanto informação – aludida como instrumento desencadeador no processo informação-decisão-ação – consiste no agrupamento de dados de forma organizada (BRASIL, 2007a; STAIR; REYNOLDS, 2015; BEAL, 2004). Por oportuno, um banco de dados é uma coleção de dados inter-relacionados (entrada), representando informações sobre um domínio específico, que organiza dados de interesse (processamento), de uma ou mais organizações e os dispõe em estrutura regular para fornecer informações (saída) (SILBERSCHATZ; KORTH; SUDARSHAN, 2020), conforme ilustra a Figura 1.

Figura 1 - Estruturação da informação em um banco de dados

Elaborada pela autora (2022).

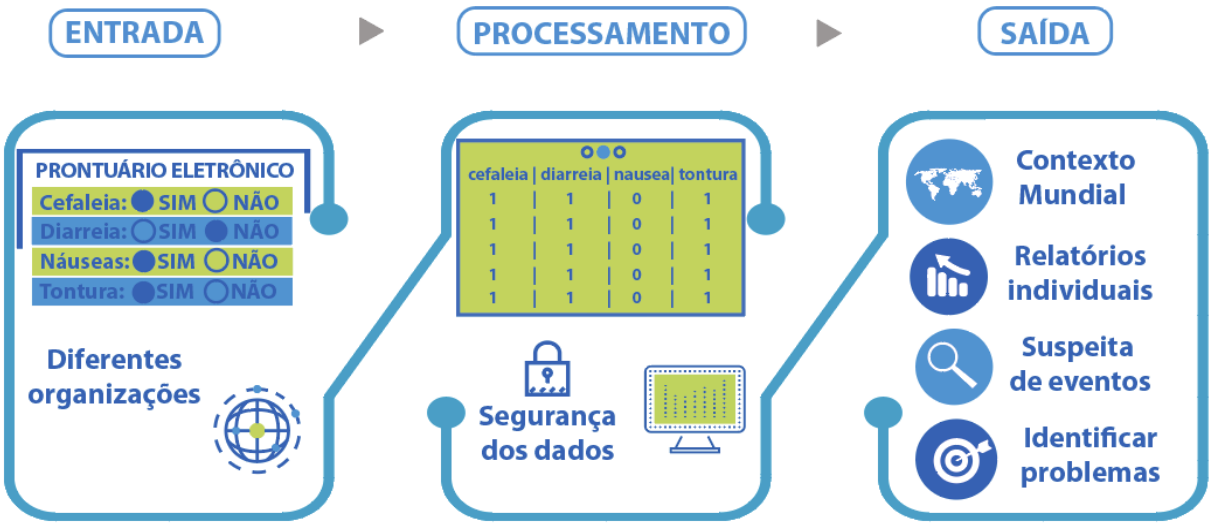
De fato, a informação é um redutor de incertezas, que contribui para detectar focos prioritários, colabora com o planejamento responsável e a execução de ações direcionadas (OMS, 2005a).

Soma-se a esses atributos que oportunizar informações, com elevada qualidade, contribui na melhoria do cuidado e da saúde pública, além de promover a compreensão, educação e comunicação efetiva aos profissionais de saúde, indústria farmacêutica, agência regulatória e, ainda, aos usuários dos serviços de saúde e ao público em geral, aludido como tarefa básica de um centro de farmacovigilância (OMS, 2005b).

Destaca-se que sistema de informação "é um conjunto de elementos ou componentes inter-relacionados que coletam (entrada), manipulam (processam) e disseminam (saída) dados em informações e oferecem um mecanismo de realimentação para atingir um objetivo" (STAIR; REYNOLDS, 2015, p. 12).

Por sua vez, um ecossistema de entrada-processamento-saída é pautado por pontos fortes e estruturado a partir de dados que possibilitam, de forma ativa, a rápida identificação de sinais que subsidiam as ações de prevenção, orientação e capacitação, conforme ilustrado na Figura 2.

Figura 2 - Potencialidades das Tecnologias de Informação e Comunicação



Elaborada pela autora (2022).

Com abrangência internacional e foco na segurança do paciente, a Aliança Mundial para Segurança do Paciente (*World Alliance for Patient Safety*) foi criada em 2004 com a missão de coordenar e disseminar ações direcionadas para as áreas identificadas com problemas na assistência (WHO, 2005). Além disso, visa traçar ações efetivas, pautadas em dados, que facilitam a comunicação e promovem a identificação rápida de sinais. Nesse contexto, sob gestão do UMC, o VigiBase é o sistema de informação vigente para a farmacovigilância, no âmbito global.

Ponto de partida do programa da OMS para monitoramento internacional de medicamentos, o VigiBase é responsável por reunir registros referentes aos eventos adversos associados a medicamentos provenientes de todo o mundo e almeja: identificar sinais de possíveis problemas de segurança relacionados a medicamentos e vacinas; detectar suspeitas de eventos adversos associados a medicamentos; e emitir relatórios individuais de segurança (ICSRs[1], em inglês, *Individual Case Safety Reports*) (UMC, 2022a) (Figura 3).

[1] ICSRs (*Individual Case Safety Reports*): Documento que fornece informações - sobre o paciente, o evento adverso, os produtos médicos suspeitos e o relator - relacionadas a um caso individual de suspeita de efeito colateral devido a um medicamento (BALL; PAN, 2022; EMA, 2022b).

Figura 3 - Programa de Monitoramento Internacional de Medicamentos da OMS sob gestão da UMC

Fonte: UMC, 2022a.
Elaborada pela autora (2022).

Vale salientar que a informação "é um recurso efetivo e inexorável para as organizações, principalmente quando planejada e disponibilizada de forma personalizada, com qualidade inquestionável e preferencialmente antecipada para facilitar as decisões" (REZENDE, 2008). Com esse propósito, o Vigibase está consolidado como uma importante ferramenta de gerenciamento de dados e garantia de qualidade que oportuniza recuperação e análise dos dados, sua estruturação, em diferentes níveis, de forma a contribuir para análise eficaz e precisa (UMC, 2017).

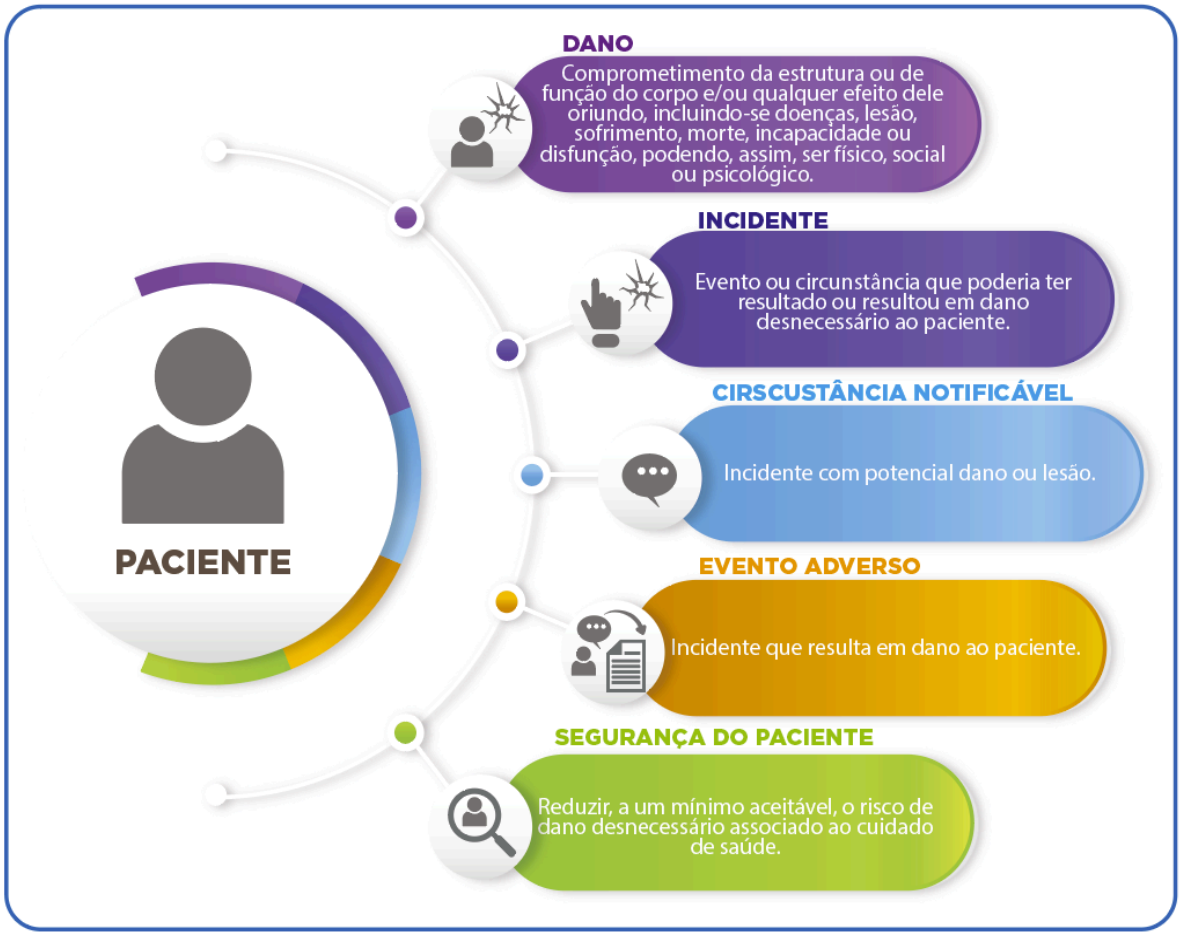
Com a finalidade de favorecer o envio dos relatórios, a UMC disponibiliza uma ferramenta, baseada na *web,* conhecida como VigiFlow. Assim, usuários dos serviços de saúde, profissionais de saúde e empresas farmacêuticas regulamentadas possuem acesso a uma versão gratuita e limitada do sistema, com fluxo de trabalho simplificado e intuitivo, para registrar e enviar os relatórios de eventos adversos associados a medicamentos e vacinas de forma rápida, prática e direta (UMC, 2022b; UMC, 2022c).

Sistemas de notificação espontânea reúnem grande volume de dados e favorecem a detecção precoce de problemas à medida que processam os dados

registrados com base em terminologia internacional. O VigiFlow agrega dados compatíveis com terminologias internacionais como MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) e WHODrug[2], preparado para gerar relatórios de eventos adversos que podem ser compartilhados em arquivos de diferentes formatos (como Excel e xml/ICH E2B), além de possibilitar o gerenciamento e armazenamento dos dados de forma segura, controlada e intuitiva, bem como disponibilizar relatórios e acesso rápido a informações de interesse (VOGLER *et al.*, 2020).

Vale resgatar que conceitos-chave somam-se ao padrão de terminologia e favorecem o ecossistema da farmacovigilância e segurança do paciente (Figura 4).

Figura 4 - Alguns conceitos-chave da Classificação Internacional de Segurança do Paciente



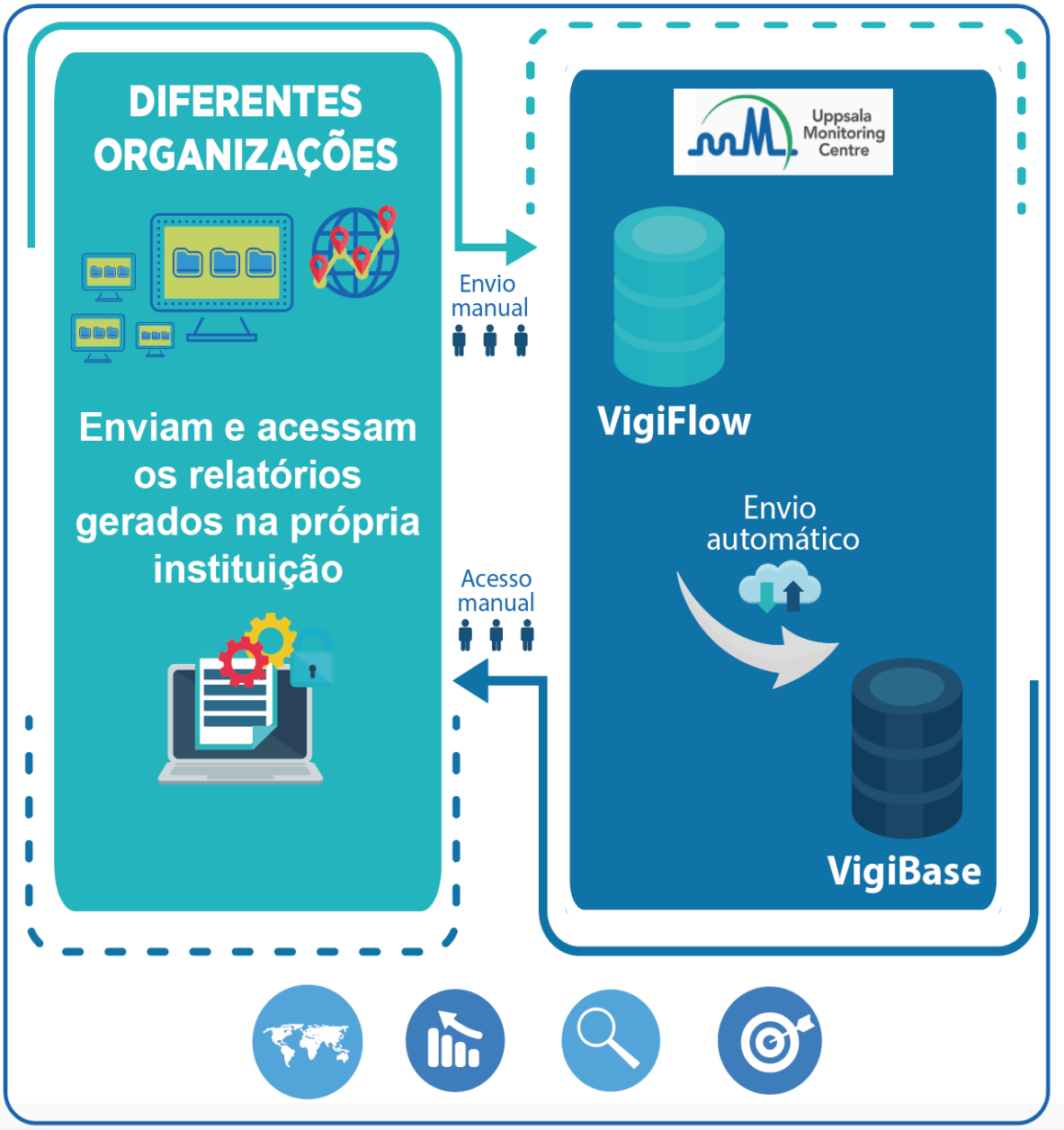
Fonte: BRASIL, 2014a.
Elaborado pela autora (2022).

Em síntese, o VigiFlow é o sistema de notificação espontânea, preconizado pela OMS, que recebe os relatórios de eventos adversos associados a

[2] WHODrug: elaborado em 1968 com base no sistema *Anatomical Therapeutic Chemical*, trata-se de uma classificação de medicamentos convencionais e tratamentos com ervas (BIRKNER, 2022).

medicamentos e vacinas, provenientes de diferentes cidades do mundo, e realiza o envio automático para o VigiBase, responsável por reunir as notificações com suspeitas de danos (Figura 5).

Figura 5 - Fluxo do envio dos relatórios de eventos adversos associados a medicamentos e vacinas para a base de dados global VigiBase



Elaborada pela autora (2022).

Dessa forma, o VigiFlow oportuniza que diferentes centros identifiquem preocupações de segurança, associadas a medicamentos ou vacinas, e direcionem ações regulatórias apropriadas de forma a reduzir a probabilidade de novo efeito

colateral e favorecer a cultura de notificação de suspeitas de reações adversas a medicamentos (RAMs[3]) (UMC, 2022b; UMC, 2022c). Assim, o fluxo perene de dados, provenientes de diferentes locais, com definição de perfil de acesso, traz melhorias na identificação de riscos e permite atuação efetiva.

Na oportunidade da implementação, o VigiFlow estava disponível nos idiomas inglês, francês e espanhol. Em 2018, após a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) deliberar a substituição do Notivisa – Sistema Nacional de Notificação Eletrônica para a Vigilância Sanitária vigente no país por duas décadas – e estabelecer contrato com a UMC, iniciou-se a tradução do VigiFlow para o português brasileiro (BRASIL, 2020a; VOGLER *et al.*, 2020).

O processo de implantação do novo Sistema Nacional de Farmacovigilância do Brasil foi amparado pela UMC teleconferências e uma visita técnica a Uppsala, na Suécia, adido de auditorias para garantir que características e funcionalidades essenciais estavam sendo contempladas e identificar todos os processos e os procedimentos com oportunidades de ajustes (VOGLER *et al.*, 2020).

Além de adequações linguísticas e a necessidade de renomear o sistema para VigiMed, observou-se a importância de reformular a codificação de eventos adversos com MedDRA, em especial relacionada ao português ibérico e brasileiro, realizar a migração de vinte anos de registros presentes no Notivisa, sistema de notificação criado em 2008, e estruturar a implementação em três etapas (VOGLER *et al.*, 2020).

O VigiMed dispensa cadastro prévio para notificação, apresenta melhorias tanto no processo de envio da notificação pelos usuários quanto no recebimento dos dados pela Anvisa, agrega funcionalidades que contribuem para a avaliação das notificações pela farmacovigilância, favorece a geração de informações para tomada de decisão e para divulgação ao público, além de reunir todas as notificações de eventos adversos de medicamentos e vacinas e substituir o Notivisa para esta finalidade (BRASIL, 2020a; BRASIL, 2020b).

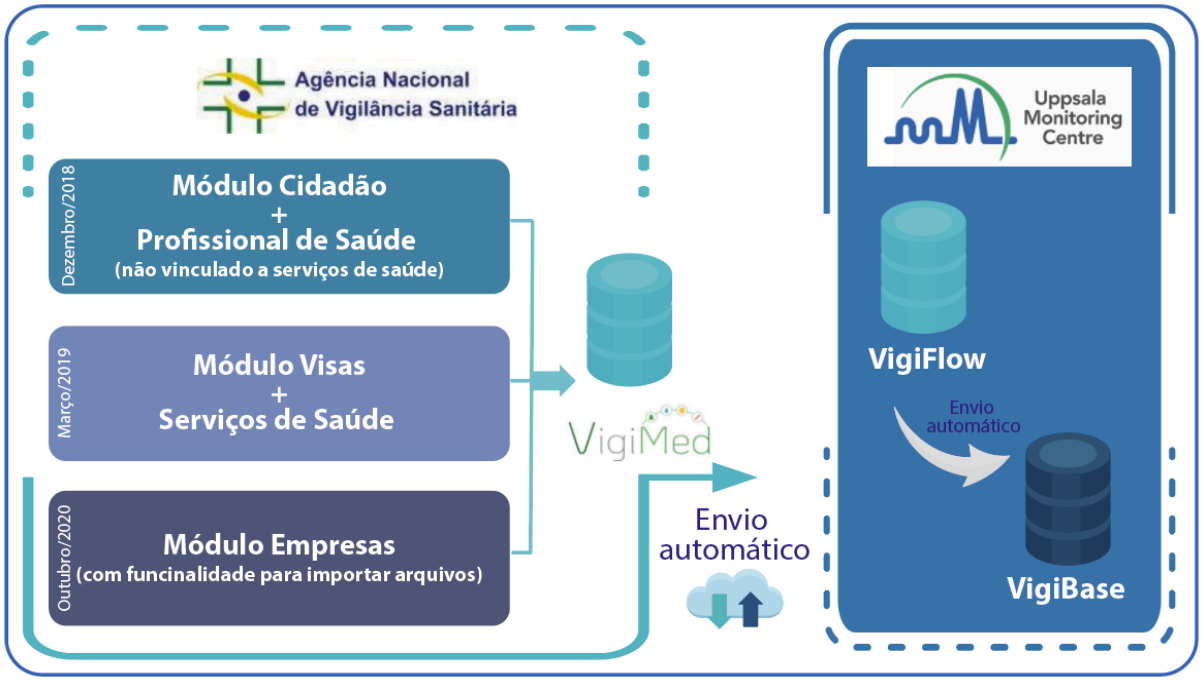
Os dados reunidos direcionam ações que minimizam riscos: “que vão desde alterações de texto de bula e rotulagem até o recolhimento, a interdição e a suspensão dos produtos ou das linhas de fabricação, caso sejam observados riscos para a saúde da população” (BRASIL, 2020b, p. 33).

[3] RAMs (Reações Adversas a Medicamentos): Resposta nociva e não intencional a um medicamento (EMA, 2022b).

Nesse contexto, o VigiMed iniciou a implantação em 2018 com o Módulo Cidadão e Profissional de Saúde não vinculado a serviço de saúde e, em março de 2019, houve a implementação do Módulo Visas destinado a Vigilâncias Sanitárias Estaduais) e Serviços de Saúde. Em outubro de 2020, a agência de saúde disponibilizou o Módulo Empresas Farmacêuticas e oportunizou uma interface para Importação de arquivos xml/ICH E2B a partir de seus próprios sistemas informatizados de Farmacovigilância (BRASIL, 2020a).

Observa-se uma importante evolução na estruturação da coleta de dados, dividida em três fases, conforme ilustrado na Figura 6.

Figura 6 - Vigimed, Sistema Nacional de Notificação Eletrônica vigente no Brasil



Elaborado pela autora (2022).

No Brasil, a estratégia de implantação do VigiMed abrangeu planos de comunicação em eventos técnicos e científicos, treinamentos – como *webinars* –, material impresso, além de reunir as perguntas frequentes para fácil acesso, promovendo assim ações para incentivar as notificações, minimizar o desafio de um sistema de notificação nacional e favorecer por conseguinte o envio dos dados para o Vigibase (VOGLER *et al.*, 2020).

Base global da OMS, o Vigibase recebeu mais de 22 milhões de relatórios de reações adversas a medicamentos, entre julho/2019 e junho/2020, reunidas e

gerenciadas em um único banco de dados (UMC, 2021). No período pandêmico seguinte, entre julho/2020 e junho/2021, os países membros e associados enviaram quase 27 milhões de relatórios de reações adversas a medicamentos e vacinas para a base de dados pautada por padrões internacionais que permitem entrada, recuperação e análise de dados estruturados e maximiza as potencialidades das análises (UMC, 2022c).

Assim, há mais de 50 anos, o PIDM promove a prática da farmacovigilância com a colaboração, atualmente, de 175 países, entre membros e associados, que unem forças em prol da identificação precoce do risco de medicamentos para intervenção oportuna a fim de contribuir com a avaliação dos benefícios, danos, efetividade e riscos dos medicamentos (UMC, 2022c; UMC, 2022d; UMC, 2017; OMS, 2005b). Além disso, incentivam atuações de forma segura, racional e mais efetiva, com um menor custo, visando à melhoria do cuidado e da segurança em relação ao uso de medicamentos.

Importantes centros que coletam grande volume de informação – registrada, por meio da TICs, de maneira estruturada e abrangente – direcionaram relevantes ações em prol da promoção da compreensão, educação e capacitação clínica em farmacovigilância de maneira a colaborar com a comunicação efetiva, aos profissionais de saúde e ao público em geral, por acreditar nos benefícios da conscientização e vigilância constante, somados a comunicações fortes e eficazes, provenientes de informações do mundo todo (BRASIL, 2010b; UMC, 2017; UMC, 2022c).

Em face do exposto, o estímulo advindo da busca pela qualidade na prestação do cuidado e o incentivo dado pelo Terceiro Desafio Global de Segurança do Paciente com o tema “Medicação sem Danos”, softwares de prescrição eletrônica foram indicados como importante fator de impacto na segurança da terapia medicamentosa e a sua utilização fortemente estimulada ao longo dos anos (BARBOSA; SANTOS, 2021; ISMP, 2020).

Eliminar a ilegibilidade e as abreviações, diminuir ausência de dados fundamentais e favorecer o uso de padronizações são algumas das características que contribuíram para normatizar procedimentos em vistas a dirimir falhas relacionadas ao uso de medicamentos (BARBOSA, SANTOS, 2021; BRASIL, 2013). Somam-se os desenvolvimentos tecnológicos da indústria farmacêutica que

desbravaram o horizonte com inovações surpreendentes e elevada complexidade natural (PFIZER, 2014).

Aludidas como importante estratégia, as terapias biológicas incrementaram significativamente os mecanismos de ação dos fármacos – ao restringirem a área de atuação, inativarem alguns mecanismos específicos e agirem com alto perfil de eficácia e segurança –, decorrentes de elevado investimento em estudos e processos de fabricação desafiadores, circunstâncias em que essas células devem permanecer sob condições específicas durante semanas ou meses e, nessa perspectiva, pequenas alterações no processo de fabricação podem ter um grande impacto no perfil clínico do produto final (ZORKANY *et al.*, 2018; NUNES, 2014).

Tratamentos dispendiosos, em especial para uso prolongado, dificultam os objetivos de garantir cobertura terapêutica e acesso aos melhores tratamentos, uma vez que estimulam o investimento de novas tecnologias, como estratégia para ampliar a cobertura da população (LEDÓN; LAGE, 2017). Nesse contexto, a biotecnologia alterou a farmacopeia[4] mundial com o surgimento de um medicamento biológico produzido com estrutura farmacológica cujos efeitos eram semelhantes aos de um produto já existente no mercado denominado biossimilar[5] (LEDÓN; LAGE, 2017).

Dada sua magnitude, as inovações terapêuticas, com especial enfoque no desenvolvimento dos medicamentos biossimilares, envolvem etapas complexas que demandam um fino acompanhamento dos processos. Nesse contexto, as potencialidades das TICs contribuem para mitigar erros e colaboram, fortemente, para o avanço das ações de farmacovigilância.

1.1 Etapas lógicas na terapia medicamentosa

Caracterizada como um processo multidisciplinar, a terapia medicamentosa consiste no tratamento da doença por meio da administração de medicamentos, ao

[4] Estabelece os requisitos mínimos de qualidade para fármacos, insumos, medicamentos e produtos para a saúde. Tem por finalidade promover a saúde da população, estabelecendo requisitos de qualidade e segurança dos insumos para a saúde (LIMA, 2017).

[5] Por definição da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), o termo medicamento biossimilar, utilizado nesta pesquisa, refere-se aos “produtos registrados pela via de desenvolvimento por comparabilidade” (BRASIL, 2018a, p. 1).

passo que tratamento é definido como um “conjunto de procedimentos utilizados para promover a cura de doenças ou o alívio de sintomas” (BRASIL, 2015, p. 27). Práticas e procedimentos utilizados para controlar, prevenir, aliviar sintomas e tratar doenças por meio da intervenção medicamentosa realizada após avaliação e indicação médica (BRASIL, 2015).

Sabe-se que medicamento é um “produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico” (BRASIL, 1973, p. 1). Trata-se de um produto desenvolvido pela indústria farmacêutica, contendo um princípio ativo ou fármaco, pautado por exigências legais definidas por órgãos regulatórios, com efeitos colaterais conhecidos e comprovados cientificamente (BRASIL, 2015; BRASIL, 1973). Por outro lado, o termo remédio é utilizado para referir-se a qualquer recurso empregado para promover a cura de uma doença ou o alívio de seus sintomas (BRASIL, 2015).

Assunto central na temática Segurança do Paciente, a terapia medicamentosa é uma atividade recorrente na assistência à saúde, composta pelas seguintes fases: prescrição; dispensação; preparo; e administração do medicamento. Cada uma dessas fases é responsabilidade de um perfil profissional (ABNT, 2020) (Figura 7).

Figura 7 - Etapas lógicas na terapia de medicamentos

Fonte: ABNT (2020).
Elaborado pela autora (2022).

1.1.1 Prescrição do medicamento

Leis e Resoluções versam sobre a prescrição medicamentosa e estabelecem a responsabilidade do prescritor perante o paciente e a sociedade. É essencial que a

prescrição seja clara, sem abreviações, com indicações compreensíveis sobre todo o processo – desde via e método de administração a cuidados a serem observados e/ou realizados durante o preparo e/ou a administração do medicamento. Além disso, é imprescindível a observância dos dados e assinatura do prescritor de forma a favorecer o contato em caso de dúvidas ou ocorrência de problemas relacionados ao uso do medicamento prescrito (OSORIO-DE-CASTRO, 2011).

Sendo os fármacos compostos por insumos de diferentes naturezas hormônio, opioides, biológico, entre outros) e atendidos por diferentes legislações, vale salientar que: “os profissionais legalmente habilitados, respeitando os códigos de seus respectivos conselhos profissionais, são os responsáveis pela prescrição dos medicamentos” (BRASIL, 2007b, p. 1).

Entretanto, é fundamental ressaltar que a prescrição de medicamentos pressupõe um processo anterior que é o diagnóstico da doença, “de competência exclusiva do médico, cirurgião-dentista e veterinário, nos casos restritos às respectivas especialidades” (CFM, 2009, p. 1).

Ademais, o farmacêutico e o enfermeiro podem realizar a prescrição em contextos específicos e limitados, conforme disposto na RDC nº 67, que preconiza que: “a prescrição ou indicação, quando realizada pelo farmacêutico responsável, também deve obedecer aos critérios éticos e legais previstos” (BRASIL, 2007b, p. 1). Paralelamente, de acordo com a Resolução nº 1.627 do Conselho Federal de Medicina (CFM), “a prescrição de medicamentos por enfermeiro está limitada à prescrição de medicamentos previamente estabelecidos em programas de saúde pública e em rotinas aprovadas pelas instituições de saúde” (CFM, 2009, p. 1).

O Cofen (Conselho Federal de Enfermagem) apoia os acordos de prescrição de medicamentos por meio da Lei Federal nº 7.498 que concede ao profissional Enfermeiro, na qualidade de integrante da Equipe de Saúde, autorização para prescrever os “medicamentos estabelecidos em programas de saúde pública e em rotina aprovados pela instituição de saúde” (BRASIL, 1987, p. 1).

Diante desse cenário, a prescrição possui o objetivo de tornar claras as instruções não apenas aos pacientes, mas, também, a todos os profissionais de saúde envolvidos na terapia medicamentosa de modo a garantir a fidelidade da interpretação (CRF-SP, 2016a; OSÓRIO DE-CASTRO; PEPE, 2011).

No contexto da terapia biológica, a prescrição é realizada, exclusivamente, pelo profissional médico, e direcionada pelo diagnóstico da doença, pelo peso do paciente e norteada a partir de exames de imagem e/ou de sangue com vistas a subsidiar a posologia adequada e identificar, por exemplo, eventuais contraindicações. Além disso, o Despacho nº 13.382 do Serviço Nacional de Saúde preconiza, desde 2012, que um sistema de prescrição eletrônica deve orientar a dispensação do medicamento biológico, realizada em regime de ambulatório, nas farmácias hospitalares (BRASIL, 2012).

1.1.2 Dispensação do medicamento

A Lei nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973, define a dispensação do medicamento como: “ato de fornecimento ao consumidor de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, a título remunerado ou não” (BRASIL, 1973, p. 1). Por sua vez, a Resolução nº 357 do Conselho Federal de Farmácia (CFF) esclarece que “a presença e atuação do farmacêutico é requisito essencial para a dispensação de medicamentos aos pacientes, cuja atribuição é indelegável, não podendo ser exercida por mandato nem representação” (CFF, 2001, p. 15).

No entanto, a Lei nº 13.021 estabelece que o farmacêutico é o profissional responsável pela dispensação de medicamentos, “visando a garantir a eficácia e a segurança da terapêutica prescrita, observar os aspectos técnicos e legais do receituário” (CRF-SP, 2017; BRASIL, 2014b, p. 1). Assim, o farmacêutico é corresponsável pela terapia medicamentosa do paciente, e a quem compete: 1) acessar a prescrição; 2) validar a conformidade da prescrição (identificação correta da substância prescrita por Denominação Comum Internacional (DCI) ou Denominação Comum Brasileira (DCB), dosagem, forma farmacêutica, posologia e duração da terapêutica); 3) identificar a dispensa de forma a associar com o paciente e em determinados cenários; e 4) registrar a dispensação (BRASIL, 2012).

Ademais, as resoluções vigentes preveem que o farmacêutico realize intercambialidade e substituição automática entre medicamentos com a premissa de que o medicamento prescrito e o dispensado sejam considerados equivalentes terapêuticos (CRF-SP, 2017). Nesse contexto, a declaração de intercambialidade é

o documento que direciona a troca de medicamentos e, ainda, indica normas regulatórias e estabelece critérios clínicos relevantes de forma a minimizar possíveis riscos ou alterações significativas ao tratamento (CRF-SP, 2017; BRASIL, 2014a).

Vale ressaltar que a Lei nº 9.787, de fevereiro de 1999, versa sobre a intercambialidade dos medicamentos e acerca da necessidade do prescritor manifestar-se por escrito, caso não deseje permitir a intercambialidade de sua prescrição.

> XXIII – Produto Farmacêutico Intercambiável: equivalente terapêutico de um medicamento de referência, comprovados, essencialmente, os mesmos efeitos de eficácia e segurança;
> XXIV – Bioequivalência: consiste na demonstração de equivalência farmacêutica entre produtos apresentados sob a mesma forma farmacêutica, contendo idêntica composição qualitativa e quantitativa de princípio(s) ativo(s), e que tenham comparável biodisponibilidade, quando estudados sob um mesmo desenho experimental; (BRASIL, 1999a, p. 1).

A intercambialidade de medicamentos é regulamentada pelas Resoluções da Diretoria Colegiada (RDC) nº 16 e nº 58 e possibilitam ao farmacêutico “substituir o medicamento de referência pelo seu medicamento genérico correspondente e vice-versa, e o medicamento de referência pelo seu medicamento similar intercambiável e vice-versa”, desde que não haja indicação de restrição pelo prescritor (CRF-SP, 2017; BRASIL, 2014b; BRASIL, 2007c, p. 1).

Em síntese, para as categorias de medicamentos: referência, similar e genérico; a intercambialidade é uma decisão do prescritor pautada pela declaração de intercambialidade que garante a mesma eficácia, segurança e qualidade para o sucesso do tratamento, verificada após a realização de testes. Por outro lado, a substituição automática é a troca de um fármaco por outro no momento da dispensação, sem prévia consulta ao prescritor, permitida quando os medicamentos são intercambiáveis e equivalentes (INGRASCIOTTA, 2018).

No contexto dos produtos biológicos, a Nota de Esclarecimento nº 003, revisada em outubro/2018, trata da intercambialidade e da substituição de produtos registrados pela via de desenvolvimento por comparabilidade (biossimilar) e o medicamento biológico comparador e expõe como importantes agências regulatórias internacionais estão enfrentando o tema (BRASIL, 2018a).

Em consonância com o exposto, a Anvisa, por meio da Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos (GPBio), ressalta a importância do registro sanitário na

definição das políticas e diretrizes sobre substituição entre medicamento biossimilar e o medicamento biológico comparador além de “considerar protocolos clínicos estabelecidos pelo Ministério da Saúde (MS), o posicionamento de sociedades médicas relacionadas ao tema e estratégias de controle e monitoramento pós-mercado” e destaca a importância de uma avaliação individual:

> No caso da utilização de produtos biossimilares e produto biológico comparador de forma intercambiável, a GPBio entende ser essencial a avaliação e o acompanhamento pelo médico responsável, que poderá decidir sobre o produto ideal a ser utilizado em cada situação, de acordo com as características do produto, patologia existente, resposta individual, histórico de tratamento de cada paciente e demais diretrizes aplicáveis (BRASIL, 2018a, p. 3).

Assim, em conformidade com a atuação de agências reguladoras de outros países, a Anvisa “não classificará os produtos biossimilares como intercambiáveis ou não” e o estabelecimento da intercambialidade ou substituição terá como premissa básica o paciente e suas peculiaridades, com importante destaque para a avaliação médica e adequada atenção farmacêutica, “tanto para fins de prescrição e uso adequado do produto quanto para fins de farmacovigilância e acompanhamento pós-mercado desses produtos” (BRASIL, 2018a, p. 4).

Entretanto, é fundamental que o responsável pela prescrição e pela dispensação tenham ciência de que o GPBio destaca não ser adequado múltiplas trocas entre os medicamentos biossimilares e o medicamento biológico comparador, ficando a rastreabilidade e o monitoramento do uso bastante dificultados nestes casos (BRASIL, 2020c).

1.1.3 Administração do medicamento

No contexto das etapas lógicas da terapia medicamentosa, o preparo e a administração / o uso dos medicamentos são a última ação na complexa intervenção terapêutica multidisciplinar. Deve ser executada após a prescrição, realizada pelo médico, e a dispensação, sucedida pela equipe de farmácia (prescrição-dispensação-administração). Diante desse contexto, importante destacar que a Lei nº 7.498 preconiza que o profissional de enfermagem é o responsável pela

administração de medicamentos, conforme ratifica a regulamentação do exercício da profissão (COREN-SP, 2017; BRASIL, 1987).

Sabe-se que a enfermagem é exercida pelo Enfermeiro, pelo Técnico de Enfermagem e pelo Auxiliar de Enfermagem, respeitados os respectivos graus de habilitação. O enfermeiro é o responsável pelo planejamento, orientação e supervisão das ações (FERREIRA; ALVES; JACOBINA, 2014). E, para garantir uma assistência segura, é fundamental que o responsável pela administração disponha do conhecimento sobre a droga a ser administrada, bem como sua ação, via de administração[6], interações e possíveis efeitos colaterais (COREN-SP, 2017).

Vale ressaltar que a Resolução Cofen nº 564 que edifica o Código de Ética dos Profissionais de Enfermagem prevê, dentre as proibições: “Art. 78 Administrar medicamentos sem conhecer indicação, ação da droga, via de administração e potenciais riscos, respeitados os graus de formação do profissional” (COFEN, 2017, p. 1).

Em síntese, o ciclo da terapia de medicamentos é uma tarefa complexa e heterogênea, que depende de ações de diversos profissionais, com diferentes formações acadêmicas. A execução não apropriada dessa tarefa pode comprometer a qualidade da assistência a saúde, de forma que é imperioso que os desvios nos processos sejam conhecidos e mitigados de maneira a contemplar a segurança do paciente (SOUSA; ANDRADE, 2021).

A adequada utilização do medicamento está intimamente relacionada à execução de cada uma das fases do ciclo da farmacoterapia. A prescrição é responsável por disparar o processo e direcionar as ações – tanto da dispensação quanto do preparo e administração do medicamento – e deve considerar não apenas o objetivo (tratamento/prevenção), mas também as características pessoais do paciente, sendo a avaliação dos resultados um importante elo do ciclo que respalda a prescrição, conforme apresentado na Figura 8.

[6] Caminho por meio do qual o produto farmacêutico é administrado, isto é, entra em contato com o corpo (ABNT, 2019a)

Figura 8 - Ciclo da terapia de medicamentos

Elaborado pela autora (2022).

1.2 Medicamento Biossimilar

Há três décadas a evolução da biotecnologia somada à ascensão da tecnologia para recombinação do DNA impulsionaram a produção de produtos biológicos. Com abordagem flexível, a terapia biológica consiste em uma classe de medicamentos diversificada, produzida a partir de bactérias geneticamente modificadas, leveduras, fungos, células ou vegetais e animais inteiros, ao passo que os demais medicamentos são fabricados sinteticamente ou purificados a partir de plantas (WHO, 2018; WHO, 1983).

Trata-se de uma importante revolução no tratamento de doenças inflamatórias imunomediadas, do inglês *Imune-Mediated Inflammatory Diseases* (IMIDs), que possibilitou considerável aumento de qualidade de vida e controle dos sintomas de doenças como artrite reumatoide, psoríase, doença inflamatória intestinal, entre outras (KUEK, 2007).

A complexidade do sistema de fabricação de produtos biológicos imputa uma combinação de testes físico-químico-biológicos associados à elevada qualidade e

controle no processo de produção – em função da complexidade das macromoléculas – a fim de comprovar a atividade biológica, a pureza, a esterilidade e a estabilidade, além de favorecer a segurança e a eficácia do produto final (EMA, 2019; WHO, 2018). Desenvolvido com elevados padrões de comparabilidade ou similaridade com o medicamento biológico originador, o medicamento biossimilar contém um ou mais princípios ativos produzidos ou derivados de uma fonte biológica e é comercializado para as mesmas indicações do medicamento biológico originador, após o prazo de validade dos direitos de exclusividade (KARAMPOLA; EMMANOUILIDES, 2016; MCCAMISH; WOOLLETT, 2011).

A possibilidade de copiar um medicamento original teve início há mais de 30 anos, com os medicamentos sintéticos e com o surgimento do genérico, resultando no aumento do acesso aos medicamentos e na redução dos preços (LEDÓN; LAGE, 2017). Nessa conjuntura, a potencial oportunidade de economia proporcionada pelos medicamentos biossimilares, em um contexto mundial de recessão econômica e de contínuas pressões orçamentárias, impulsionaram a necessidade de estabelecer prioridades na alocação dos recursos e abranger as oportunidades de tratamento (ZORKANY *et al.*, 2018; IMS, 2016; KYRIOPOULOS; TSIANTOU, 2010).

Referido como a nova geração de medicamentos, os medicamentos biossimilares estão presentes na reumatologia, dermatologia, gastroenterologista e outros campos da Medicina. São produzidos a partir de células vivas, por técnicas de recombinação genética (apresentam uma sequência peptídica não necessariamente idêntica ao medicamento biológico original, em função das possibilidades de alterações durante o processo de fabricação), com a obrigatoriedade de comprovação da equivalência para que o medicamento biossimilar contemple todas as indicações de prescrição do medicamento original (EMA, 2019; KARAMPOLA; EMMANOUILIDES, 2016).

Com uma estrutura altamente complexa, o desenvolvimento do medicamento biológico (originador) e do medicamento biossimilar engloba: estudos não clínicos (linhagem celular, processo de produção e purificação da proteína e formulação do medicamento); estudos clínicos (aproximação do paciente, com rigor metodológico e ética, para uso do medicamento); farmacologia clínica; e análise. Cada fase do processo possui características relevantes e particularidades em relação ao produto (biológico ou biossimilar), conforme segue detalhado:

- Estudos não clínicos ou pré-clínicos: estudos *in vitro* e *in vivo* para observar mecanismo de ação, atividade funcional e atributos de qualidade (BIOSIM, 2020);
- Estudos clínicos: realizados em humanos, fornecem informações relacionadas à segurança clínica e eficácia do produto. No contexto dos medicamentos biológicos, o foco está nas evidências substanciais, adequadas e bem controladas para respaldar a segurança e a eficácia, de forma que são necessários de oito a dez anos de desenvolvimento, enquanto o desenvolvimento dos medicamentos biossimilares explora a comparabilidade analítica para demonstrar a segurança, a pureza e a potência para uso de forma a evidenciar que pequenas diferenças não apresentam impacto relevante no resultado terapêutico, em um espaço de tempo inferior (cinco a oito anos) (BIOSIM, 2020; EMA, 2019; FDA, 2015; LI *et al.*, 2015);
- Farmacologia clínica: observa absorção, distribuição, metabolismo e excreção para fomentar informações quanto à farmacocinética além de abarcar a farmacodinâmica com vistas a garantir que o medicamento tenha eficácia no tecido alvo (BIOSIM, 2020);
- Análise: responsável por reunir informações quanto à eficácia do tratamento, bem como analisar reações adversas e eventos relevantes ocorridos no uso do medicamento. Enquanto o medicamento biológico verifica a química, manufatura e controles, o medicamento biossimilar possibilita a comparabilidade analítica com o biológico originador (BIOSIM, 2020; ISMP, 2020).

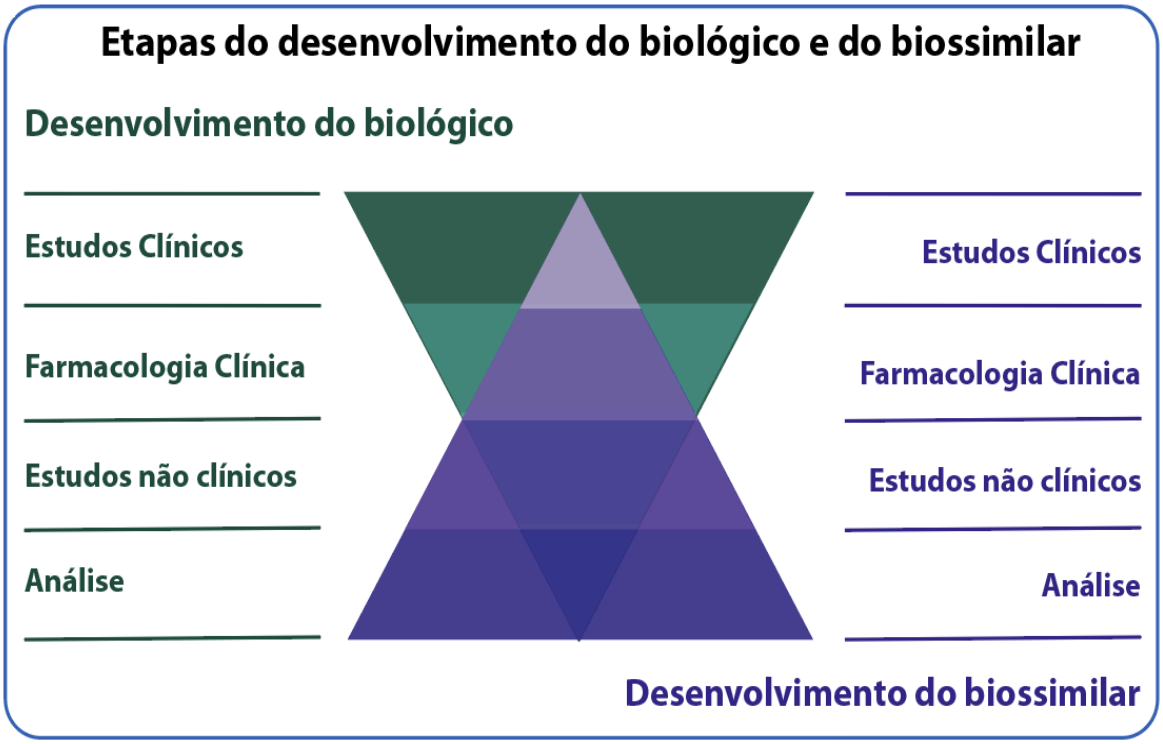
Distinções quanto ao intervalo de tempo dedicado a cada etapa do processo de desenvolvimento do medicamento biológico (originador) e do medicamento biossimilar são atribuídas, em especial, ao antagonismo entre as etapas de estudo clínico e análise (ISMP, 2020; MARTIN, 2015).

Em uma visão global, o desenvolvimento do medicamento biossimilar é realizado por comparações analíticas e pré-clínicas (estudos não clínicos), com menor tempo de desenvolvimento e significativa diferença na quantidade de participantes do estudo clínico que resultam em um custo de desenvolvimento cerca

de 1/3 menor que a despesa de desenvolvimento do medicamento biológico (BIOSIM, 2020; LI *et al.*, 2015).

O desenvolvimento do medicamento biossimilar utiliza como base o conhecimento de segurança e a eficácia decorrentes de pelo menos dez anos da utilização clínica do medicamento de biológico de referência (originador) e evidencia estudos de comparabilidade (EMA, 2019). Destarte, o antagonismo entre as etapas de desenvolvimento dos biofármacos[7] é apresentado na Figura 9.

Figura 9 - Diferenças nas etapas de desenvolvimento dos biofármacos



Adaptado de ISMP, 2020.
Elaborado pela autora (2022).

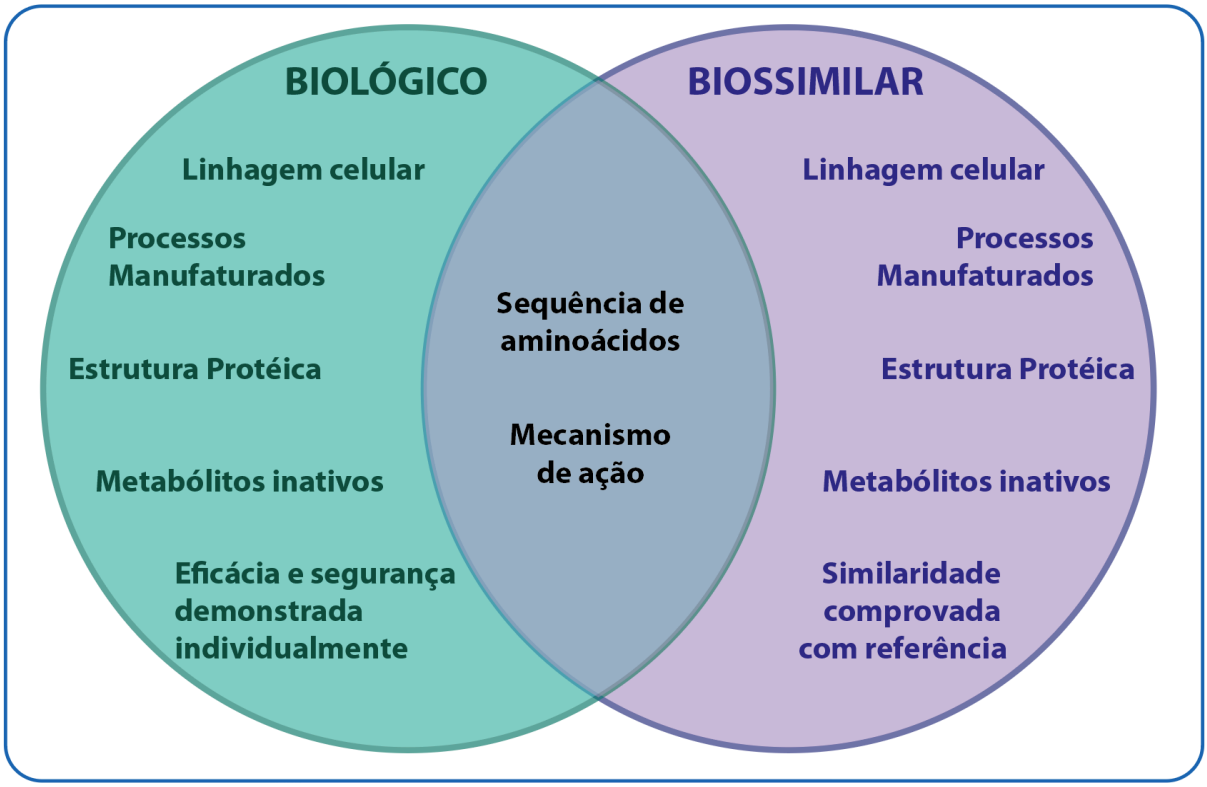
Diante desse cenário, os ensaios clínicos dos medicamentos biossimilares demonstram a equivalência clínica com os biológicos (originador) e investigam parâmetros sensíveis à população em função do conhecimento prévio (dos biológicos original) quanto à segurança e eficácia e explora estudos de comparabilidade por meio de dados não clínicos (EMA, 2019).

[7] Medicamento originado a partir de processos biotecnológicos, os biofármacos possuem o principio ativo do medicamento obtido por meio de micro-organismo, com moléculas de alta complexidade que conferem alto grau de especificidade e eficácia, porém maior possibilidade de reações imunológicas indesejáveis como anticorpo monoclonal e proteínas de fusão para tratar doenças autoimunes (SALERMO; MATSUMOTO; FARRAZ, 2018; AZEVEDO, 2010).

Durante o fabrico, a variabilidade natural da fonte biológica pode resultar em diferenças nas linhagens celulares e nos processos de desenvolvimento em decorrência de interferência das variações estruturais entre a molécula original e um potencial biossimilar. Embora essa interferência não comprometa a segurança e a eficácia dos biossimilares, torna-se imperiosa a observância da farmacovigilância e o monitoramento acerca do uso do fármaco (LEDÓN; LAGE, 2017; LI *et al.*, 2015).

A Figura 10 evidencia as particularidades e as similaridades entre o medicamento biológico originador e o medicamento biossimilar:

Figura 10 - Particularidades e similaridades entre o medicamento biológico e o biossimilar



Adaptado de LI *et al.*, 2015.
Elaborado pela autora (2022).

É importante ressaltar que a qualidade farmacêutica é exigida tanto do medicamento biológico (originador) quanto do medicamento biossimilar, com obrigatoriedade de comprovar a atividade biológica, a pureza (com limite admissível de vestígios), a estabilidade da substância ativa e do produto final, entre outros, de forma que todas as características pertinentes ao biológico sejam igualmente aplicadas ao biossimilar (EMA, 2019).

O desenvolvimento do medicamento biossimilar é realizado por via de comparação, de forma direta e exaustivamente testado, delineado por etapas, a partir da utilização dos conhecimentos existentes a cerca do medicamento de referência como alicerce para o desenvolvimento. A primeira etapa da comparabilidade do medicamento biossimilar ambiciona determinar o teor e o tipo de estudos não clínicos, seguida da etapa que vai direcionar os estudos clínicos. A terceira etapa é responsável por identificar o desempenho clínico e comprovar as propriedades e a atividade biológica altamente similares ao biológico (EMA, 2019).

As etapas do desenvolvimento dos medicamentos biossimilares, apresentada na Figura 11, geram a totalidade das evidências para confirmar a equivalência terapêutica com o medicamento de biológico de referência (originador).

Figura 11 - Etapas do desenvolvimento do medicamento biossimilar

Adaptado de EMA, 2019.
Elaborado pela autora (2022).

Em síntese, comparabilidade é a palavra-chave nos estudos clínicos e não clínicos, durante o desenvolvimento do medicamento biossimilar, para demonstrar a equivalência clínica, investigar parâmetros sensíveis a população, confirmar a biossimilaridade e assegurar que eventuais diferenças não afetam a segurança e a eficácia do medicamento (EMA, 2022a).

Os conhecimentos científicos norteiam a aprovação dos medicamentos biossimilares e justificam o emprego de menos tempo dedicado à coleta de dados clínicos (EMA, 2019). Sistemas de saúde mais robustos podem contribuir com dados de qualidade para com as expectativas crescentes do segmento e dessa maneira melhorar a monitorização da farmacovigilância, em observância aos desafios de um mundo constantemente em mudança.

1.3 Regulamentação e vantagens dos medicamentos biossimilares

No âmbito internacional, a FDA (*Food and Drug Administration*) e a EMA (*European Medicine Agency*) oportunizam informações de qualidade para a comunidade em vistas a contribuir com o uso seguro e eficaz de medicamentos, além de aprovar e regulamentar os medicamentos (e outros produtos) comercializados nos Estados Unidos da América (EUA) e na Europa, respectivamente.

Importantes institutos são responsáveis por aprovar/revisar o uso dos medicamentos, com avaliação rigorosa baseada na ciência, para apoiar o desenvolvimento dos produtos, com alto padrão de segurança e eficácia, além de informarem aos profissionais de saúde sobre os produtos aprovados com a expectativa de contribuírem na decisão de tratamento (FDA, 2018a).

Responsável por desbravar os caminhos dos medicamentos biossimilares, sob coordenação da EMA, a União Europeia estabeleceu a estrutura jurídica, regulatória e científica para a aprovação dos biossimilares e aprovou, em 2006, o primeiro biossimilar de anticorpo monoclonal (GHERGHESCU; DELGADO-CHARRO, 2020; EMA, 2019).

Nos EUA, a Lei de Competição e Inovação de Preços Biológicos (BPCI, do inglês, *Biologics Price Competition and Innovation Act*), de 2009, foi o passo inicial para a regulamentação dos medicamentos biossimilares, seguida pela publicação da base legal, em 2012, que abordava os fundamentos para aprovação dos medicamentos biossimilares em consonância com as normas europeias e com a OMS (GHERGHESCU; DELGADO-CHARRO, 2020; FDA, 2017; PFIZER, 2014), sendo, por definição:

> Um produto biológico que é altamente similar a um produto biológico de referência licenciado nos EUA, apesar de pequenas diferenças em componentes clinicamente inativos, e para os quais não existem diferenças clinicamente significativas entre o produto biológico e o produto de referência em termos de segurança, pureza e potência do produto (FDA, 2017, p. 15).

Nesse contexto, o primeiro medicamento biossimilar aprovado pelo FDA foi, em 2009, um marco na maturidade da biotecnologia médica e prenúncio do desenvolvimento de novos medicamentos biossimilares, com previsão de

investimentos acima de US$ 390 bilhões, até 2020, conforme relatório do *Institute for Healthcare Informatics* (IHS), e confere um mercado competitivo com elevado valor de mercado global (DAVIS, 2016; IMS, 2016).

Ainda na década de 90, com o rápido avanço da demanda dos medicamentos biológicos e a necessidade de expansão dos processos de fabricação, a comparabilidade foi a estratégia adotada pelo FDA e por outras agências reguladoras, para avaliarem os produtos biológicos antes e depois da fabricação, conforme orienta *Demonstration of Comparability of Human Biological Products, including Therapeutic Biotechnology-derived Products (*FDA, 1996).

Com o apoio da indústria, a comparabilidade tem sido amplamente utilizada nas últimas décadas, amparada por dados, de forma que "se um produto é considerado comparável antes e depois da mudança de fabricação, então os produtos resultantes do processo antes e depois da mudança são intercambiáveis" *(*MCCAMISH; WOOLLETT, 2011, p. 210).

Na Europa, o conceito de comparabilidade foi expandido a produtos de diferentes fabricantes e foi a base para abordar a temática biossimilar *(*MCCAMISH, WOOLLETT, 2011). Por mais de uma década, o comitê científico da EMA reúne resultados de exaustivos estudos de comparabilidade com o medicamento referência que se somam a informações provenientes de base de dados sólidas para demonstrar a alta similaridade do medicamento biossimilar e conceder autorização de introdução no mercado europeu, de forma centralizada, com exceção de alguns medicamentos biossimilares aprovados ao nível nacional (EMA, 2019).

No Brasil, a Anvisa, criada em 1999, tem como área de atuação todos os setores relacionados a produtos e serviços que possam afetar a saúde da população (BRASIL, 2011; BRASIL, 1999b). Nesse sentido, é oportuno salientar que as ações, pautadas em evidências científicas, são norteadas pelo Ministério da Saúde, em parceria com a referida agência.

Direcionadas pelas regulações internacionais, a Anvisa realizou, em 2010, uma revisão de normas sobre os medicamentos biológicos e publicou a RDC nº 55 que contempla a importância de informações sobre o princípio ativo, relatório de produção, controle de qualidade, estudos de estabilidade e boas práticas de fabricação, além de estabelecer as diretrizes quanto à eficácia e à segurança dos estudos clínicos de produtos biológicos (PFIZER, 2014; BRASIL, 2011; BRASIL,

2010a). Vale ressaltar que medicamento biossimilar, por definição da agência, refere-se aos “produtos registrados pela via de desenvolvimento por comparabilidade” (BRASIL, 2018a, p. 1).

No que tange ao registro dos biossimilares pela via de desenvolvimento por comparabilidade – preconizada pela RDC nº 55, orientado pela OMS e agências reguladoras internacionais –, salienta-se que o “objetivo principal da comparabilidade é demonstrar que não existem diferenças significativas em termos de qualidade, eficácia e segurança entre ambos os produtos” (BRASIL, 2018a, p. 1).

Ao longo dos anos, instituições renomadas, como a OMS e o FDA, vêm utilizando experiências, conhecimentos e documentações da agência europeia, pioneira na aprovação dos medicamentos biossimilares, para disciplinarem a legislação no âmbito mundial e assim contribuir com a sustentabilidade da saúde (GHERGHESCU; DELGADO-CHARRO, 2020). Padrões, em sua maioria derivados da agência europeia, contribuem para reconhecer a segurança e a eficiência dos medicamentos biossimilares ao redor do mundo, além de auxiliar mercados com menor infraestrutura de regulamentação (MCCAMISH; WOOLLETT, 2011).

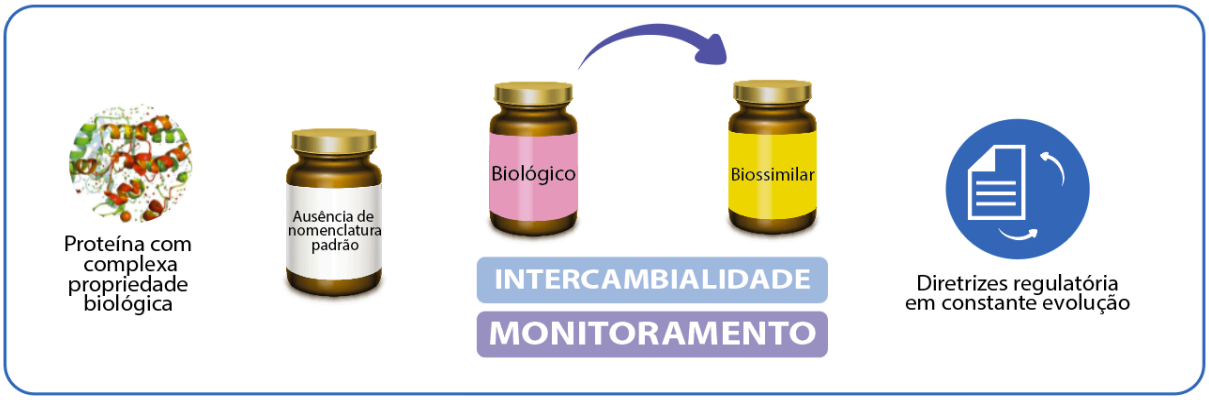
Por oportuno, o desenvolvimento dos medicamentos biossimilares traz à tona importantes pontos a serem considerados:

- Pequenas diferenças no método de fabricação podem afetar significamente as propriedades biológicas, a pureza e a atividade clínica de um biossimilar (EMA, 2019; IMS, 2016);
- O compartilhamento do nome do produto, quando decorre de diferentes indústrias/países que desenvolvem os medicamentos biossimilares, pode resultar em problemas de rastreabilidade em função do nome análogo, *International Nonproprietary Name* (INN) (DAVIS, 2016);
- A intercambialidade entre os medicamentos biossimilares, abordada de diferentes formas pelas agências e indústrias internacionais, preconiza o médico no centro do processo de tomada de decisão (IMS, 2016). As diferentes abordagens sobre intercambialidade ressaltam a importância de serem consideradas informações sobre eficácia, segurança e comparabilidade. Além disso, as informações clínicas podem indicar, por exemplo, a estabilidade do tratamento e declinar a alteração entre medicamentos (EMA, 2019; IMS, 2016);

- O monitoramento pós-aprovação visa à obtenção de informações quanto à imunogenicidade e a eventos adversos raros e desempenha um papel vital na inovação farmacêutica. É obrigatório na União Europeia, ao passo que o FDA sugere a necessidade de favorecer meios para a rastreabilidade do produto dispensado (EMA, 2019; FDA, 2017; DAVIS, 2016);
- Diretrizes dos critérios regulatórios estão em constante evolução, visto que aquelas de caráter formal podem ser estabelecidas após aprovação do produto para confirmar sua segurança (PASS, do inglês, *Post-Authorization Safety Study*) e eficácia (PAES, do inglês, *Post-Authorization Efficacy Study*), características imprescindíveis em função da estrutura macromolecular e do potencial imunogênico do medicamento originário de material biológico (KARAMPOLA; EMMANOUILIDES, 2016).

A Figura 12 as considerações a serem observadas para o desenvolvimento e o uso dos biossimilares.

Figura 12 - Considerações relevantes sobre os medicamentos biossimilares



Elaborado pela autora (2022).

O cenário mundial almeja a conjuntura necessária para beneficiar os pacientes – ao abranger as opções de tratamento e a importante redução dos custos de saúde, impulsionado pela concorrência – respaldado por legislações baseadas no consenso global de demonstrar a biossimilaridade entre as moléculas como um passo a passo de comparações diretas, com diretrizes específicas entre os dois principais reguladores internacionais (FDA e EMA) (GHERGHESCU; DELGADO-CHARRO, 2020).

Em contrapartida, emergem desafios significativos com relação à caracterização, identificação e/ou quantificação do risco de segurança do biossimilar, após o lançamento ao mercado consumidor (DAVIS, 2016; IMS, 2016; KARAMPOLA; EMMANOUILIDES, 2016).

Por sua vez, o sistema de farmacovigilância confere segurança aos medicamentos biossimilares, muito embora ainda não tenha incorporado todas as informações específicas do segmento de mercado, que emergiu com o término das patentes dos medicamentos biológicos e objetiva, assim, fomentar a segurança para a terapia com medicamentos biossimilares (PORTELA *et al.*, 2017a).

Ademais, a melhoria do tratamento perpassa pela necessidade de serem consideradas as particularidades de cada paciente – como frequência de dosagem, via e modo de administração, presença de comorbidades, efeitos colaterais, entre outros – para a escolha do agente biológico mais apropriado em cada caso (SCHULZE-KOOPS; SKAPENKO, 2017).

Nessa perspectiva, soma-se a importância da cooperação dos profissionais de saúde e dos pacientes ao notificarem reações adversas a medicamentos (ADR - *Adversing Drug Reactions*), os quais desempenham um importante papel na monitorização dos efeitos dos medicamentos após registrados para uso e contribuem na manutenção de registros precisos que permitem, por exemplo, a identificação de um lote específico de um medicamento biossimilar relacionado a um ADR, além de oportunizar informações para o PASS e o PAES (KARAMPOLA; EMMANOUILIDES, 2016).

Segundo Karampola e Emmanouilides (2016), o envolvimento dos profissionais de saúde (HCP, *Health Care Professionals*) favorece:

- Consciência da importância da farmacovigilância;
- Sensibilização sobre o impacto das reações adversas a medicamentos, no contexto da segurança do paciente;
- Promoção de ferramentas para a geração de relatórios, de maneira fácil e objetiva e;
- Empoderamento dos profissionais de saúde com informações reais.

Nos próximos anos, o aumento na disponibilidade dos medicamentos biossimilares prevê um mercado competitivo que amplia o acesso aos

medicamentos (ao expandir as opções de prescrição/tratamento), contribuindo portanto na melhora de saúde dos pacientes, com elevado potencial de economia para os sistemas de saúde (ao controlar os custos e melhorar a qualidade do atendimento), possibilitando o reinvestimento na prestação dos cuidados de saúde (ZEINA *et al.*, 2022; IMS, 2016; BOCCIA, 2017).

Vale destacar que, apesar das estimativas de cerca de 225 novas substâncias ativas (NAS, do inglês, *New Active Substances*), o mercado europeu não foi constante na viabilização do produto. Desde o primeiro medicamento biossimilar, 73 medicamentos biossimilares foram aprovados para uso pela EMA, com picos de aprovação dos medicamentos biossimilares, com destaque para as 16 aprovações, entre 2017 e 2018 (GABI, 2021; GHERGHESCU; DELGADO-CHARRO, 2020). Na potência norte-americana, 29 medicamentos biossimilares foram aprovados pelo FDA – para nove medicamentos biológicos de referência (originador) – e os desafios são aludidos quanto ao acesso ao mercado (em 2019, apenas 11 medicamentos biossimilares estavam disponíveis para prescrição) (ZEINA *et al.*, 2022; GHERGHESCU; DELGADO-CHARRO, 2020).

A magnitude das oportunidades proporcionadas pelo aumento de medicamentos biossimilares, previsto com o término de exclusividade de patente do medicamento biológico em 2016-2020, pode ser limitada pela ausência de clareza em torno de informações relacionadas à farmacovigilância (IMS, 2016). Ao longo dos anos, 18 aprovações de medicamentos biossimilares foram retiradas pela EMA, bem como pedidos de análise foram recusados pela agência (GABI, 2021).

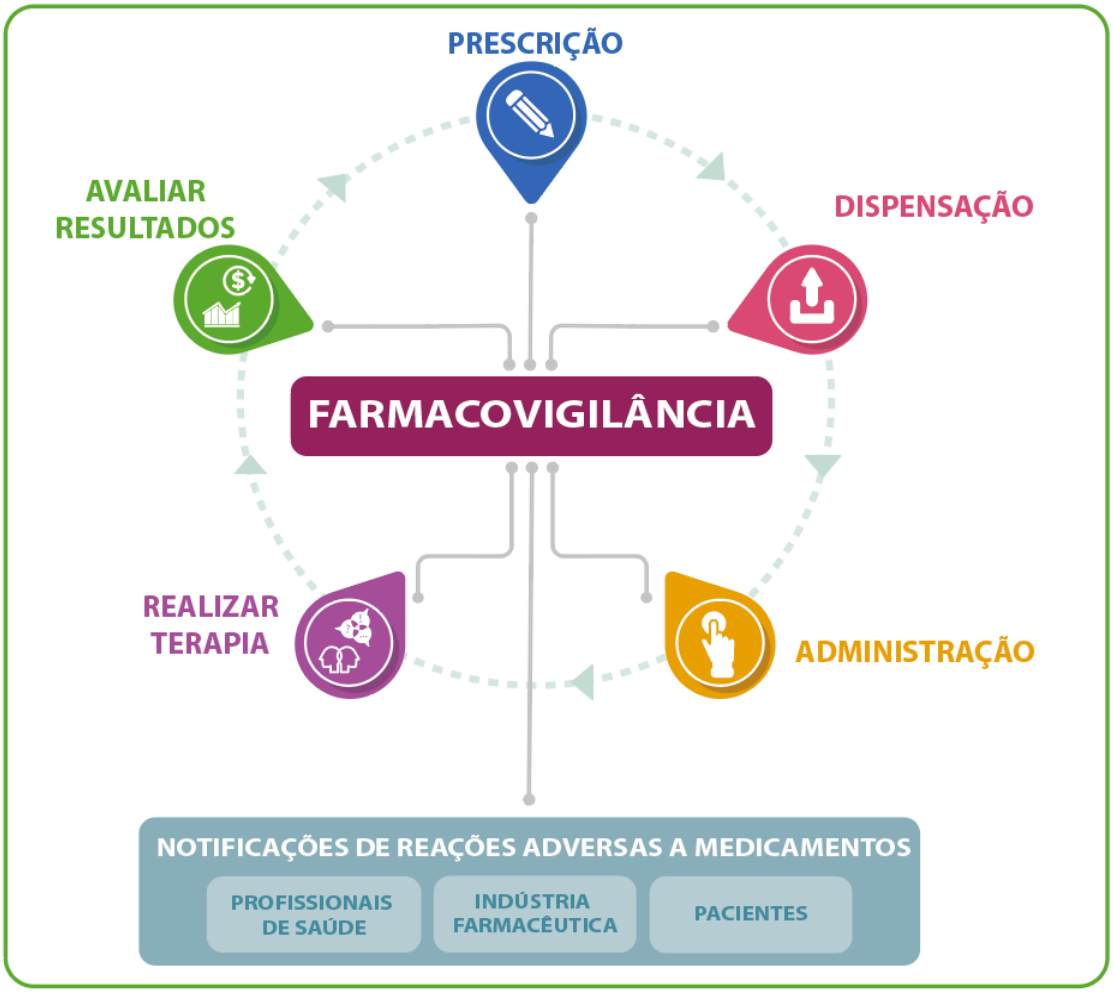
É notório que a necessidade da introdução de novas terapias, somada ao alto custo de ensaios clínicos complexos – capazes de avaliar a toxicidade, por exemplo –, obrigam as autoridades reguladoras a aprovarem medicamentos que contemplam um perfil razoável de segurança (KARAMPOLA; EMMANOUILIDES, 2016). Além disso, a aprovação de medicamento biossimilar proporciona um importante alívio aos doentes crônicos, doenças autoimunes, diabetes, entre outras (GABI, 2021).

A farmacovigilância contribui na monitorização da segurança dos medicamentos biossimilares, em especial devido às suas vias de desenvolvimento e podem indicar sinais de alerta, fornecer dados de imunogenicidade, gerir riscos potenciais, sugerir estudos específicos pós-autorização ou medidas adicionais (cartilhas educativas, cartões de alerta, entre outros) (EMA, 2019).

Dessa maneira, é fundamental empoderar profissionais de saúde e pacientes de forma a melhorar a compreensão desses medicamentos e esclarecer que o uso é tão seguro e eficaz quanto o de seus medicamentos biológicos de referência (originador). Nesse contexto, a agência europeia disponibiliza vídeos animados, em oito idiomas, e guias de informação, em vinte e três idiomas diferentes, construídos em conjunto com organizações que representam os pacientes, médicos, enfermeiros e farmacêuticos (EMA, 2022a).

As agências internacionais compartilham preocupações quanto à rastreabilidade ao longo do ciclo de vida dos biológicos e ressaltam a importância de desenvolver estratégias apropriadas para um sistema de farmacovigilância robusto, fortalecido pela participação dos profissionais de saúde, indústria farmacêutica e pacientes. Medidas que vão ao encontro das experiências de vida real que sinalizam para a necessidade de adoção de medidas que viabilizem o compartilhamento eletrônico do histórico de medicação do paciente e agilizam a identificação das reações imunes desenvolvidas lentamente, semanas ou meses após administração (LI *et al.*, 2015). A próspera troca de informações sobre o uso e as reações adversas forma uma importante rede que fortalece a farmacovigilância (Figura 13) e que pode ser potencializada por meio da utilização das TICs.

Figura 13 - Farmacovigilância: reunião dos dados proveniente da terapia medicamentosa e das notificações de reações adversas



Elaborado pela autora (2022).

Na Europa, ações almejaram atender ao progresso científico e técnico, acompanhar a prática operacional e, com o esforço das agências reguladoras, impuseram uma dinâmica evolutiva aos sistemas de farmacovigilância que, além de reunirem, analisarem e responderem às notificações de suspeita de reações adversas, passaram a promover a gestão do risco com incremento de monitorização adicional aos medicamentos com maior perfil de risco, de maneira a rastrearem erros terapêuticos e a utilização fora dos termos que contemplam a autorização para introdução no mercado (PORTELA *et al.*, 2017b).

Importantes ações de farmacovigilância para minimizar dados limitados sobre segurança e eficácia além de contribuírem para consolidar informações que subsidiam a prescrição do tratamento adequado ao diagnóstico, em cada ponto de decisão do profissional de saúde e, assim, melhorar os resultados de tratamento dos

pacientes (WHITE; GOLDMAN, 2018; IMS, 2016; KARAMPOLA; EMMANOUILIDES, 2016).

A decisão sobre qual medicamento biossimilar será desenvolvido está associada a uma estreita ligação observada entre área terapêutica, prevalência e custo de doença. O elevado número de pacientes com doenças reumáticas e o custo anual com os pacientes crônicos favorecem o desenvolvimento de medicamento biossimilar para essa condição inflamatória que reúne a maioria dos medicamentos biossimilares aprovados pela EMA e pela FDA, seguidos da imunologia e oncologia (GHERGHESCU; DELGADO-CHARRO, 2020).

Questões de mercado e exclusividade somam-se aos obstáculos para a ampla aplicação terapêutica dos medicamentos biossimilares de forma que o governo dos EUA e a FDA traçaram um Plano de Ação do Biossimilar (BAP, do inglês, *Biosimilar Action Plan*) que estabelece quatro pilares: melhorar a eficiência do processo de desenvolvimento e aprovação de medicamentos biossimilares e intercambiáveis; maximizar a clareza científica e regulatória dos medicamentos biossimilares; desenvolver comunicações eficazes para melhorar a compreensão dos medicamentos biossimilares por pacientes, médicos e pagadores e; apoiar a concorrência de mercado reduzindo os requisitos ou outras tentativas de atrasar injustamente a concorrência (GHERGHESCU, DELGADO-CHARRO, 2020; FDA, 2018b).

Cumpre esclarecer que tanto diferentes linhas celulares quanto diferentes processos de fabricação de biossimilares resultam em estruturas diferentes com forte influência sobre a imunogenicidade (EMA, 2019; KARAMPOLA; EMMANOUILIDES, 2016). Por definição, imunogenicidade é a habilidade de uma substância “ativar o desenvolvimento de anticorpos específicos, respostas de células T, reações alérgicas ou anafiláticas”, ou seja, a capacidade de uma substância provocar uma resposta ou reação imune (BRASIL, 2010a, p. 2).

A proteína, presente no medicamento biológico e no medicamento biossimilar, apresenta uma capacidade intrínseca de provocar resposta imunológica indesejável que, além de reduzir a eficácia pode provocar uma reação adversa grave, como anafilaxia ou hipersensibilidade retardada (EMA, 2019). Destaca-se que a imunogenicidade também é influenciada pelo histórico médico do paciente (sexo,

idade, sedentarismo, associação de medicamentos, entre outros) e pela via de administração (KARAMPOLA; EMMANOUILIDES, 2016).

Diante do exposto, registra-se a necessidade de vigilância a longo prazo e fomenta-se a importância de informações precisas para avaliar a imunogenicidade, a gravidade e os efeitos acerca do risco/benefício do medicamento prescrito. É importante destacar, nesse sentido, a imperiosa necessidade da rastreabilidade e monitoramento do medicamento biossimilar, a fim de verificar equivalência ou não inferioridade quando comparado ao produto de referência, além de contribuir com a monitorização da segurança dos medicamentos e, consequentemente, com as ações de farmacovigilância (PFIZER, 2014).

Indicada como importante estratégia, a monitorização do uso de medicamentos visa a supervisionar os efeitos indesejados e desconhecidos dos medicamentos e deve contemplar: eventos adversos; desvios de qualidade; notificação, avaliação e investigação e; queixas técnicas, erros de medicação e interações medicamentosas (CARPUCHO, 2016). Reações imunológicas raras também podem ser identificadas por meio da monitorização, em geral, após um longo período de acompanhamento de um número considerável de doentes (EMA, 2019).

A Europa instituiu a obrigatoriedade de um Plano de Gestão de Riscos (PGR), para cada novo medicamento, que engloba a adoção de um plano de farmacovigilância e de ações que têm como objetivo identificar, caracterizar e minimizar os possíveis riscos, além de promoverem a consolidação da monitorização, notificação, avaliação e prevenção de reações adversas para todos os medicamentos (EMA, 2019).

O elevado grau de complexidade e variabilidade dos medicamentos biológicos e biossimilares exige um sistema de informação para acompanhar os benefícios e os riscos associados, que possibilite integrar importantes informações para intercambialidade, além de mitigar possíveis lacunas dos processos e dessa maneira adotar medidas regulamentares como restrição de uso ou advertências nas informações sobre o medicamento (EMA, 2019; PORTELA *et al.*, 2017b). Diante desse cenário, o monitoramento pós-uso de medicamentos contribui para reunir informações – que podem interferir no perfil de segurança e/ou eficácia – ao longo do ciclo de vida de um medicamento.

A vigilância eficiente dos programas de monitoramento de riscos, indicada como um processo contínuo e pré-organizado, determina o número de suspeitas de reações adversas e oportuniza o levantamento dados de subgrupo de pacientes não disponíveis pelo sistema de vigilância passiva (DIAS *et al.*, 2005), como os que recebem tratamento por um longo período de tempo, favorecendo assim a percepção dos riscos (EMA, 2019; DIAS *et al.*, 2005).

Aludido como um método eficiente, a monitorização é fortemente indicada e pode ser vinculada como obrigatória para o registro do medicamento como uma avaliação de segurança pós-autorização (EMA, 2019). A limitação de dados sobre a utilização da substância ou acerca da nova substância ativa no mercado podem ser indicativos de monitorização adicional, indicada na Europa por meio de um triângulo preto (▼) e encoraja profissionais de saúde e pacientes a notificarem quaisquer reações adversas suspeitas (EMA, 2019).

A NBR ISO 9000 de 2015 define a rastreabilidade como “habilidade de rastrear o histórico, aplicação ou a localização de um objeto”, que “pode se referir a origem dos materiais e partes, histórico do processamento, distribuição e localização de um produto ou serviço após a entrega” (ABNT, 2015a, p. 29). Nesse contexto, é atribuída à rastreabilidade premência de conhecer informações básicas acerca da terapia medicamentosa e toda a cadeia de fornecimento (fabricação-distribuição-prescrição-dispensação-administração), tal como coaduna a legislação brasileira em consonância com as preocupações e os alertas da Organização Mundial de Saúde (EMA, 2019; BRASIL, 2016).

Em 2016, a Lei nº 13.410/2016 instituiu o início da implantação do Sistema Nacional de Controle de Medicamentos (SNCM), com o objetivo de acompanhar a cadeia de movimentação do produto, desde a fabricação até a população, com a meta de que, até 2022, toda a cadeia de movimentação de medicamentos atenda a critérios de rastreabilidade:

> Art. 3º: O controle será realizado por meio de sistema de identificação individualizado de medicamentos, com o emprego de tecnologias de captura, armazenamento e transmissão eletrônica de dados.
> 1º As embalagens de todos os medicamentos registrados receberão identificação específica baseada em sistema de captura, armazenamento e transmissão eletrônica de dados, contendo minimamente as seguintes informações:
> I – Número de registro do medicamento no órgão de vigilância sanitária federal competente;

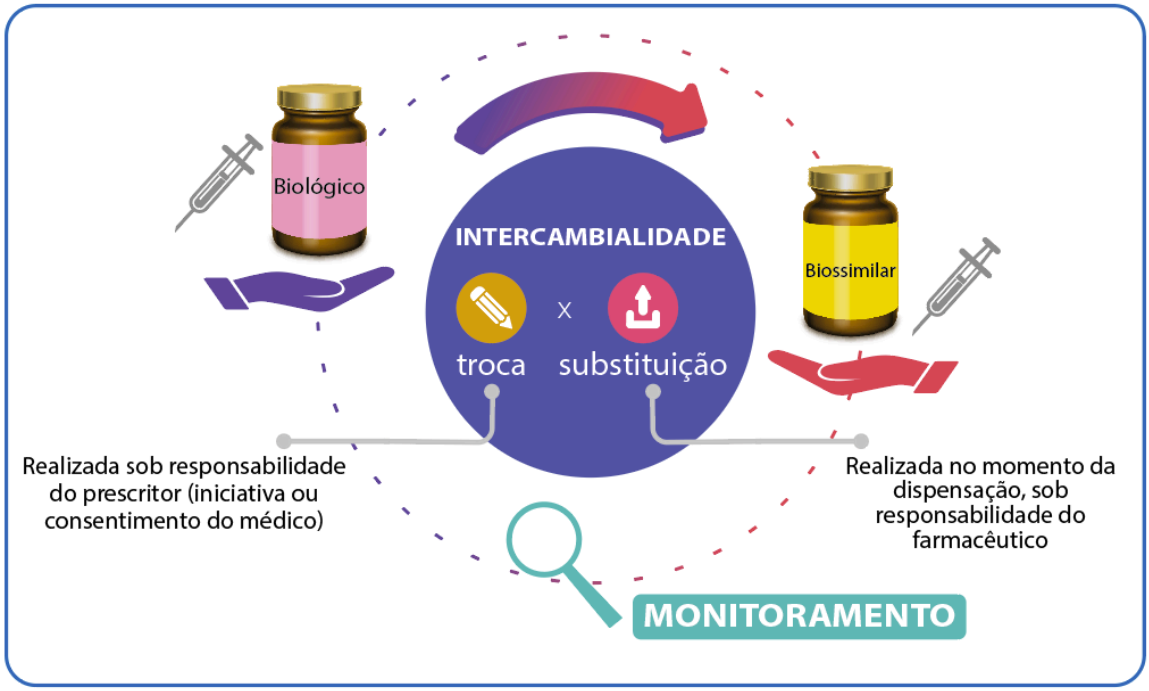
> II – Número de série único do medicamento;
> III – número do lote ou da partida do medicamento; (BRASIL, 2016, p. 1).

Ao longo dos últimos anos, fabricantes, distribuidores, hospitais, laboratórios, grandes redes varejistas e pequenas farmácias traçam metas para atender às expectativas do SNCM e assim favorecer um “canal de comunicação direto entre o órgão de controle sanitário e os elos da cadeia, e entre os próprios elos da cadeia entre si” (MELO, 2020, p. 3).

Padrões de terminologia são essenciais para a prática de intercambialidade dos medicamentos biológicos e biossimilar. Nessa perspectiva, intercambialidade “refere-se à possibilidade de mudar de um medicamento para outro, esperando-se alcançar o mesmo efeito clínico”, muito embora no contexto de *status* regulatório, o termo não se refira a uma declaração de equivalência ao medicamento biológico comparador (EMA, 2019, p. 31).

A Figura 14 destaca as diferenças conceituais entre troca e substituição e necessidade de monitoramento:

Figura 14 - Intercambialidade, diferenças entre troca e substituição



Fonte: BRASIL, 2018a.
Elaborado pela autora (2022).

O termo troca – orientado pela literatura – está atrelado à avaliação médica (direcionado pelas características do produto, patologia existente, resposta individual, histórico de tratamento de cada paciente) e ao custo-efetividade, sob responsabilidade do prescritor (médico). Substituição por sua vez é utilizado quando a intercambialidade é realizada no momento da dispensação, sob responsabilidade do farmacêutico, sem consultar o prescritor (Figura 14) (EMA, 2019; BRASIL, 2018a).

Na Europa, as decisões relacionadas a intercambialidade não são de responsabilidade da EMA, mas sim norteadas por políticas nacionais, na esfera das competências dos Estados-Membros da União Europeia, amparados pelas avaliações do comitê científico central, com obrigatoriedade em envolver o prescritor e o paciente (EMA, 2019). Diante desse cenário, os Estados Unidos são a única autoridade que dispõe de leis estaduais que designam o biossimilar como intercambiável com seu produto original de referência – após a avaliação e a autorização de um comitê, fundamentada por meio de documentação científica, protocolos e diretrizes que disponibilizam uma lista – e possibilitam a substituição pelo produto de referência, sem que haja uma política escrita ou uma autorização prévia do profissional de saúde responsável pela prescrição, ainda que a prática não seja legalizada em algum estado (ZEINA *et al.*, 2022; LI *et al.*, 2015).

No âmbito internacional, a extensão do continente europeu e a mobilidade entre as fronteiras conferem complexidade à monitorização e à rastreabilidade terapêutica dos produtos biológicos. Além disso, é indiscutível a necessidade de identificação da toxicidade imunológica e imunogenicidade a longo prazo, particularmente ao alternar o uso entre biológicos e biossimilares (ZEINA *et al.*, 2022). Portela (2017a; 2017b) evidencia lacunas no sistema de informação de farmacovigilância de Portugal, atribuídas à ausência de informações específicas aos medicamentos biológicos e medicamentos biossimilares e afirma que o sistema atual de farmacovigilância parece não garantir o uso seguro de medicamentos biológicos e medicamentos biossimilares (PORTELA *et al.*, 2017a; PORTELA *et al.*, 2017b).

A aproximação com prestadores de serviços de saúde da Europa e dos EUA apontou carência de familiaridade e ausência de compreensão adequada dos medicamentos biossimilares. Tal fragilidade implica preocupações e limita a prescrição dos medicamentos biossimilares, uma vez que alguns prescritores

associaram, erroneamente, o processo de aprovação e o custo de desenvolvimento do medicamento biossimilar – inferior ao medicamento biológico – a um maior risco de efeitos colaterais e diminuição da eficácia (ZEINA *et al.*, 2022). Importantes barreiras precisam ser ultrapassadas, sendo necessário para tanto que lacunas de conhecimento sejam trabalhadas a partir de dados de qualidade e educação continuada.

Essa perspectiva evidencia a importância da farmacovigilância para esse segmento de medicamento, de modo a promover informações sobre a identificação do medicamento e a utilização adequada de todos medicamentos biológicos e biossimilares receitados, distribuídos ou vendidos em seu território, incluindo a prescrição e a dispensação em função da possibilidade de intercambialidade (PORTELA *et al.*, 2017a; PORTELA *et al.*, 2017b).

No âmbito nacional, em um país com considerável dimensão continental e diversidade cultural, as informações específicas favorecem a elaboração de conceitos e condutas necessárias que contribuam para a gestão do conhecimento e para a incorporação da cultura de segurança do paciente nos estabelecimentos de saúde, a fim de subsidiar informações que deverão ser trabalhadas pelo Setor de Vigilância em Saúde e Segurança do Paciente (BRASIL, 2016).

Vale destacar a importância de contribuir com a sustentabilidade do Sistema Único de Saúde e fomentar intervenções que viabilizem a introdução de tecnologias de saúde – em consonância com as mudanças de perfil epidemiológico da população, ocorrido nas últimas décadas, e as potencialidades das tecnologias de saúde – e articular ações que possam interferir nas políticas de saúde (BRASIL, 2010b).

Registra-se que a América do Norte, a Europa Ocidental e a Austrália, desde a década de 90, beneficiam-se das evidências científicas para nortear as políticas de regulação, padrões de incorporação e utilização de tecnologias (BRASIL, 2010b).

Por conseguinte, “verifica-se a necessidade de otimizar as atividades institucionais segundo pressupostos de uma política de gestão de tecnologias” com o propósito de garantir que tecnologias seguras e eficazes sejam utilizadas apropriadamente e contemplem o planejamento necessário para assegurar que os recursos financeiros sejam utilizados sem prejuízo para os princípios doutrinários do

Sistema Único de Saúde (SUS): equidade, universalidade e integralidade (BRASIL, 2010b, p. 15).

Ao longo dos anos, a notória participação dos profissionais de informática biomédica[8], em todos os níveis do sistema de saúde, fortaleceu o desenvolvimento de ferramentas de informação e comunicação para "melhorar os processos e resultados clínicos e de saúde pública, aprimorar as interações de pacientes e profissionais de saúde com o sistema de saúde e fortalecer a capacidade das comunidades e indivíduos de gerenciar sua saúde" (GADD *et al.*, 2020, p. 1; MASIC; MIHALAS, 2014).

Com ênfase em áreas específicas, os profissionais de informática biomédica favorecem abordagens próprias da formação acadêmica com notável aumento de demanda ao longo dos anos, percorrem uma trilha de conhecimento interdisciplinar, permeada por contextos da ciência da computação e da área da saúde em geral (medicina, enfermagem, farmácia, saúde pública, entre outros) que fornecem ferramentas para movimentar o conhecimento e sua aplicação na resolução de complexos problemas em saúde (AMIA, 2011), tal como verificado na atuação dos profissionais de informática biomédica no contexto da pandemia da COVID-19.

A participação dos profissionais de informática biomédica reflete a demanda proveniente de drásticas evoluções que requer uma força de trabalho com perfil abrangente e contemporâneo, apto a articular visões e tarefas com intercambialidade de conhecimentos (informática e área da saúde), além do domínio dos termos, compreensão do ambiente em que atuam e competências aplicadas na prática, motivadas por esforços para melhorar a saúde humana (GADD *et al.*, 2020).

Aludida como uma das bases da medicina e cuidados de saúde em geral, a informática biomédica "promove TICs em saúde, estimula pesquisas e o desenvolvimento de aplicações para rotina do serviço de saúde, além de promover educação e estimular o progresso com a implementação de novas tecnologias" (MASIC; MIHALAS, 2014, p. 44; AMIA, 2011). Nesse contexto, os profissionais de informática em saúde (do inglês *Health Informatics*) são responsáveis por analisar, projetar, implementar e avaliar sistemas de informação em saúde (GADD *et al.*, 2020).

---

[8] "campo interdisciplinar que estuda e busca o uso efetivo de dados biomédicos, informações e conhecimento para investigação científica, resolução de problemas e tomada de decisões, motivado por esforços para melhorar a saúde humana" (KULIKOWSKI *et al.,* 2012, p. 3).

Nos dias atuais, seria difícil imaginar o “conhecimento médico sem acesso a inúmeras bases de dados, ou armazenamento eletrônico de dados relativos a pacientes, sem tecnologia da informação em medicina” (MASIC; MIHALAS, 2014, p. 44). Somam-se as contribuições para melhorar a tomada de decisões, apoiar e aprimorar processos, avaliar o impacto e resultados em saúde no contexto da governança, gerenciamento e análise de dados (GADD *et al.*, 2020).

Força motriz da informática, a dimensão dos dados coletados – orientados por políticas e processos de governança, estabelecidos em padrões específicos com a ontologia[9] – possibilita transformá-los em informações úteis com o uso da Mineração de Dados (do inglês *Data Mining)*, bem como proporciona avanços em áreas críticas e beneficia diretamente as pessoas.

Assim, dados específicos aos produtos biossimilares podem contribuir com evidências para a Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) e subsidiam informações – como eficácia, efetividade, custos, impactos sociais e segurança – para a tomada de decisão, tanto no âmbito macro (ministro, secretário e altos funcionários do governo), quanto no micro (gestores locais e profissionais de saúde), sobretudo em cenários com recursos limitados (BRASIL, 2010b).

A emersão da economia da informação e o fortalecimento da visão de que a informação é um diferencial para melhorar as decisões estimularam a aplicação de equações matemáticas e métodos estatísticos, árvores de decisão e aprendizado de máquinas – dispostos em algoritmos computacionais –, de forma a possibilitarem a investigação de relacionamentos inesperados, favorecerem análises preditivas e prescritivas e conduzirem decisões, de maneira automatizada e otimizada, após o processamento dos dados (CAMILO; SILVA, 2009).

Em síntese, as potencialidades da inteligência artificial são exploradas nos modelos de aprendizado de máquina e proporcionam decisões automatizadas para classificação, previsão e recomendações de tratamento (HAUBEN, 2022). Por definição, o termo explicável (associado à inteligência artificial) abarca algoritmos de aprendizado de máquina que esclarecem como outras máquinas tomam decisões e estão associados a sistemas envolvidos em segurança, enquanto sistemas críticos de segurança são totalmente responsáveis pela tomada de decisão e, se

[9] Ontologia: Técnica de organização da informação que estabelece categorias para representar o conhecimento e apresentá-lo por meio de estruturas conceituais que favorecem a recuperação e a interpretação por computador (ARONSON, 2022).

equivocados, apresentam consequências catastróficas e instantâneas para indivíduo, populações ou meio ambiente (HAUBEN, 2022).

Com potencialidades para ser explorada na farmacovigilância, a inteligência artificial explicável fornece hipóteses plausíveis além de aproximações e traços detalhados acerca dos caminhos de decisão da máquina que podem contribuir na avaliação dos ICSRs, registros, estudos de farmacologia, entre outros pontos relevantes para a área. Tudo isso desde que executada com a devida atenção aos algoritmos utilizados e observado treinamento em larga escala, para garantir a qualidade e diminuir o viés (BALL; PAN, 2022; HAUBEN, 2022).

A aplicação da inteligência artificial explicável para processar dados provenientes de uma variedade de fonte e identificar eventos adversos somam-se ao constante surgimento de novas questões de segurança, após aprovação de um medicamento (BALL; PAN, 2022). A pandemia da COVID-19 intensificou o monitoramento e a emissão de relatórios de produtos usados para profilaxia e tratamento da COVID-19, expandiu os custos e a carga de trabalho e reforçou uma tendência geral de crescente processamento dos ICSRs, além do envio e avaliação dos relatórios quanto aos sinais de segurança (BALL; PAN, 2022).

A magnitude da inteligência artificial tem sido amplamente utilizada em diversos campos da medicina e poderia desempenhar um papel fundamental na melhoria do cuidado, na regulamentação de medicamentos e prevenção de danos potenciais de medicamentos aprovados ao explorar a “melhoria da eficiência e do valor cientifico dos ICSRs” (BALL; PAN, 2022, p. 1). Entretanto, encontra barreiras de desempenho associadas, principalmente, ao baixo volume de dados de qualidade além da limitação de recursos humanos, tecnologia (associados à integração e anotação de dados) e perspectivas de suporte do governo (com políticas e incentivos) (LIANG *et al.*, 2022).

Aludida como uma tarefa densa, “a normalização de conceitos ajuda a melhorar a qualidade dos dados, reduzir dimensões, aumentar a recuperação dos dados e integrar várias fontes de dados” de forma a proporcionar o alinhamento necessário para minimizar as lacunas da qualidade dos dados e favorecer a mineração de dados (LIANG *et al.*, 2022, p. 1). Vale destacar que, explorar algoritmos de mineração de dados oportuniza detectar sinais relevantes para extrair

e analisar grande quantidade de dados e fornecer novas informações para farmacovigilância (ARONSON, 2022).

É fundamental salientar que, na perspectiva de Laudon e Laudon (1999), um sistema de informação pode ser definido como um conjunto de componentes inter-relacionados, trabalhando juntos para: coletar, recuperar, processar, armazenar e distribuir informações com a finalidade de facilitar o planejamento, o controle, a coordenação, a análise e o processo decisório em organizações.

O cenário apresentado evidencia a necessidade de preencher lacunas relacionadas à prescrição, dispensação e utilização dos medicamentos biossimilares, contribuir com o monitoramento, a rastreabilidade e as informações de qualidade que respaldam a intercambialidade e a substituição dos medicamentos biológicos e biossimilares. Ademais, com a experiência pessoal da pesquisadora na área de informática biomédica, surgiu a seguinte questão para o norteamento do estudo: Quais são os dados necessários para a construção de um software específico para o monitoramento dos medicamentos biossimilares, para doenças inflamatórias imunomediadas, tendo em vista o processo de trabalho dos profissionais de saúde, da indústria farmacêutica, considerando os aspectos legais e legislativos das agências reguladoras em benefício do doente crônico?

2 Objetivos

2.1 Objetivo geral

Identificar e validar os dados necessários para a construção de um software específico para o monitoramento dos medicamentos biossimilares para doenças inflamatórias imunomediadas, tendo em vista o processo de trabalho dos profissionais de saúde e da indústria farmacêutica, considerando os aspectos legais e legislativos das agências reguladoras em benefício do doente crônico.

2.2 Objetivos específicos

1) Identificar as oportunidades de melhoria na coleta de informações identificadas pelos profissionais de saúde, indústria farmacêutica e agência reguladora sobre os medicamentos biossimilares;

2) Identificar as possíveis lacunas para o monitoramento, a intercambialidade e a rastreabilidade dos biológicos e biossimilares;

3) Desenvolver um protótipo de software para o monitoramento dos medicamentos biossimilares utilizados para o tratamento de doenças inflamatórias imunomediadas;

4) Apresentar os dados necessários para farmacovigilância dos medicamentos biossimilares por meio de um protótipo;

5) Realizar a validação, com especialistas em farmacovigilância, profissionais de informática e usuários medicamentos biossimilares, dos dados apresentados por meio do protótipo de software.

3 Percurso Metodológico

3.1 Delineamento do estudo

Trata-se de uma pesquisa aplicada, exploratória, com abordagem qualitativa, na modalidade pesquisa-ação. De acordo com Silva (2005), a pesquisa aplicada "objetiva gerar conhecimentos para aplicação prática e dirigidos à solução de problemas específicos", envolvendo verdades e interesses locais.

Com o intuito de inteirar-se do problema, a pesquisa exploratória aproxima o pesquisador do objeto de estudo e contribui para "torná-lo mais explícito ou a construir hipóteses" (GIL, 2022, p. 142). Com um planejamento flexível, a pesquisa exploratória soma os benefícios do conhecimento da literatura sobre o tema, com entrevistas com pessoas inseridas na prática relacionada ao problema pesquisado ao ensejar o relato de exemplos que estimulem a compreensão do problema (GIL, 2022; MONTEIRO *et al.*, 2010).

A pesquisa qualitativa estuda os aspectos dos cenários naturais e fomenta a existência de uma relação dinâmica entre o mundo real e o sujeito, com o objetivo de aprofundar a compreensão de uma organização, de uma corporação, de um grupo social, dentre outros, que não pode ser traduzida em números, por acreditar que o sujeito é parte do processo de conhecimento (SILVA *et al.*, 2011; GEHARDT; SILVEIRA, 2009; GIL, 2002;). Dentre as modalidades de uma pesquisa qualitativa, a pesquisa-ação incentiva que o sujeito seja peça chave em uma espiral de reflexão e reconstrução e assim favoreça a identificação do problema e direcione para as respectivas possibilidades de resoluções (MONTEIRO *et al.*, 2010).

Ademais, a participação de indivíduos dentro de seu próprio contexto contribui para levantar percepções a respeito de um problema ou situação e proporcionar ao pesquisador uma rica compreensão de um fenômeno além de aproximar da dinâmica das interações, de potenciais soluções e, ainda, da compreensão das experiências e habilidades apresentadas, bem como das dificuldades que os indivíduos enfrentam, diariamente, sem limitar a pesquisa a dados isolados (POLIT; BECK, 2011; SILVA *et al.*, 2011).

Aludida como uma "metodologia para intervenção, desenvolvimento e mudança no âmbito de grupos, organizações e comunidades", a pesquisa-ação oportuniza a aquisição de conhecimento claro e preciso com o objetivo de

“diagnosticar um problema específico numa situação específica, com vistas a alcançar algum resultado prático” e superar a lacuna existente entre a teoria e a prática (GIL, 2022, p. 144).

A estratégia da pesquisa-ação é explorar o cenário para identificar o problema (explorar), realizar o planejamento da estratégia que irá contribuir na resolução do problema (planejar) e traçar o escopo para direcionar as ações (agir) que permitirão intervir no contexto do estudo (avaliar e divulgar os resultados), de maneira inovadora e dinâmica (DENDASCK, 2021; THIOLLENT, 2009; BALDISSERA, 2001), conforme apresentado na Figura 15.

Figura 15 - Ciclo da Pesquisa-Ação

Fonte: DENDASCK, 2021; THIOLLENT, 2009; BALDISSERA, 2001.
Elaborado pela autora (2022).

Sob esse prisma, a amostra proporciona informações aprofundadas e ilustrativas, compartilha palavras-chave que designam os processos investigados e favorecem a produção de novas informações em uma espiral de ação-reflexão (DESLAURIERS, 1991).

Tal estratégia é amplamente empregada nos estudos desenvolvidos no campo da saúde por proporcionar uma importante interação entre o pesquisador e o sujeito investigado e agregar verdades científicas (DENDASCK, 2021; MONTEIRO *et al.*, 2010)

Na perspectiva de Thiollent (2009), a pesquisa-ação favorece conhecer uma realidade e propor a resolução de problemas a partir da observação, em um processo simultâneo de investigação e ação, cujo principal objetivo é a transformação do contexto social. Pilares da pesquisa-ação, a observação participativa, as entrevistas, os questionários, os documentos e até mesmo as reações das pessoas envolvidas são notáveis fontes de dados que podem apresentar relações causais entre os elementos e direcionar o entendimento do contexto e do processo ao longo do desenvolvimento do sistema de informação (GIL, 2022; SIMIONI; BARANAUSKAS, 2003).

À luz desse cenário real, não simulado, e por acreditar que as transformações efetivas acontecem em colaboração com o agente diretamente envolvido no contexto que busca mutação, a pesquisa-ação foi adotada neste estudo.

3.2 Desenvolvimento do estudo

O desenvolvimento da pesquisa-ação deve ser realizado em estreita associação com uma ação, estando tanto pesquisador quanto participantes envolvidos, de modo cooperativo e participativo, em busca da resolução dos problemas identificados, sendo imprescindível para tanto o poder transformacional da narrativa dos envolvidos com a temática (THIOLLENT, 2009).

Autores de destaque no tema pesquisa-ação ressaltam a relevância de: conhecer os agentes, os objetivos e os obstáculos; identificar a exigência de conhecimento para utilizar o sistema de informação; certificar a clareza acerca dos

dados a serem coletados; e estabelecer uma relação entre o conhecimento e a ação e, ainda, entre o pesquisador e as pessoas implicadas na situação investigada (DENDASCK, 2021; THIOLLENT, 2009; BALDISSERA, 2001).

Neste contexto, a Figura 21 ilustra as quatro principais fases da pesquisa-ação: fase exploratória; fase para planejamento; fase da ação; e fase de avaliação e divulgação dos resultados.

Figura 16 - Resumo das principais fases da Pesquisa-Ação

Fonte: DENDASCK, 2021; THIOLLENT, 2009; BALDISSERA, 2001.
Elaborado pela autora (2022).

3.3 População e amostra

Na perspectiva de Gil (2022), a população precisa abarcar tanto o universo da pesquisa quanto a ação proposta, “com critério de representatividade mais qualitativo do que quantitativo” e clara indicação de amostra intencional, realizada com base em características que favorecem a obtenção de dados e não rigidamente estatística (GIL, 2022, p. 148). Critérios rígidos de seleção de amostra prejudicam a dinâmica do movimento e podem neutralizar a riqueza de informações proporcionada pela intencionalidade (GIL, 2022).

Em conformidade com as diretrizes e estratégias para organização dos serviços de saúde e vislumbrando abarcar diferentes visões, optou-se pelas populações:

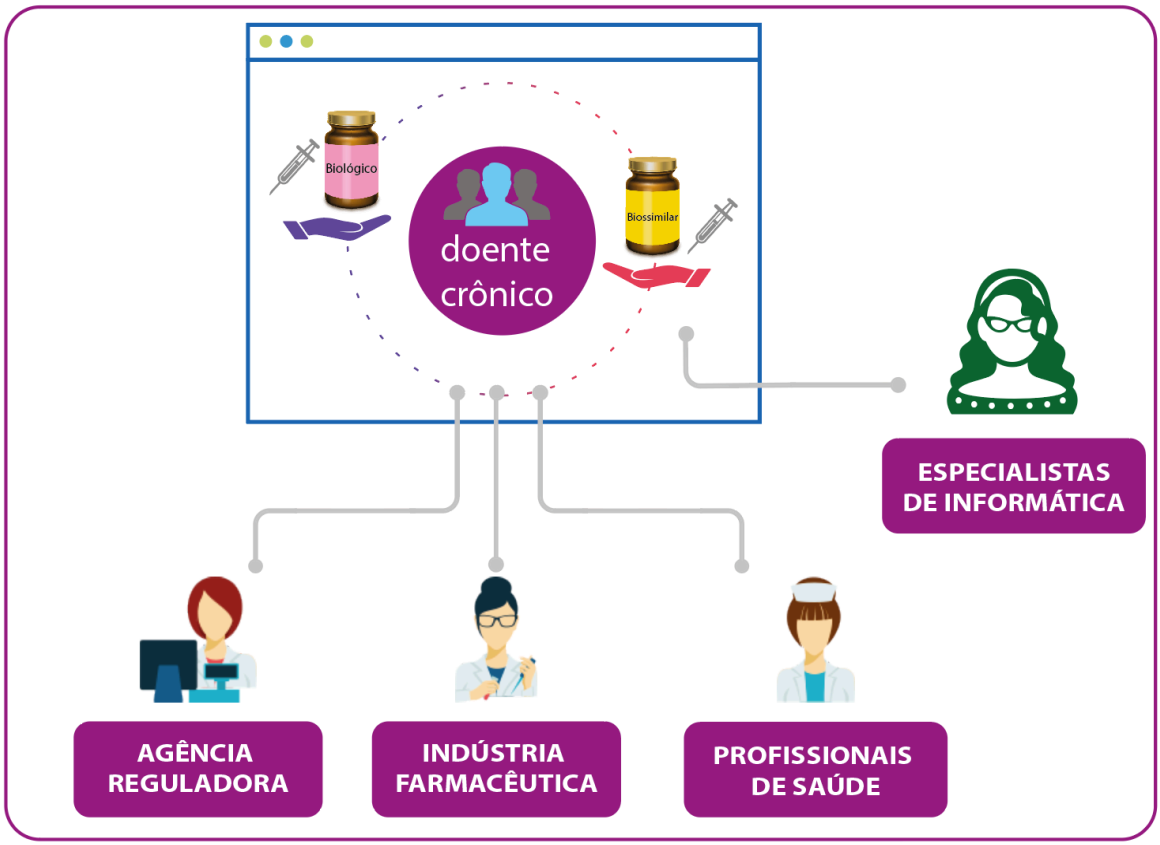
- Agência reguladora;
- Profissionais da indústria farmacêutica;
- Profissionais de informática;
- Profissionais de saúde (médicos, farmacêuticos e enfermeiros) e;
- Usuários de medicamento biológico e medicamento biossimilar.

Sendo o personagem que inicia o processo, a escolha do médico justifica-se em função da sua responsabilidade pela prescrição do medicamento biológico e/ou biossimilar. Já o profissional farmacêutico é o responsável pela dispensação do medicamento biológico e/ou biossimilar, sendo o elo com a fase seguinte, de preparo e administração do medicamento biológico e/ou biossimilar, responsabilidade do enfermeiro. Em conjunto, médicos, farmacêuticos e enfermeiros compõem os profissionais de saúde.

Tencionando a importância da incorporação dos medicamentos biossimilar na prática clínica de maneira segura, constatou-se a necessidade de aproximação da perspectiva dos profissionais da indústria farmacêutica e da agência reguladora. Diferenças substanciais entre os produtos biológicos e os biossimilares requerem a aproximação dos usuários de medicamento biológico e medicamento biossimilar. E ainda, a fim de avaliar os produtos finais deste estudo sob a perspectiva da engenharia de software, especialistas de informática integraram essa população.

Nessa perspectiva, a estratégia de amostragem foi realizada por conveniência, com a seleção de uma amostra de cada subgrupo da população considerada – profissionais de saúde, profissionais da indústria farmacêutica, agência reguladora, usuários de medicamento biológico e medicamento biossimilar (doente crônico) e especialistas de informática – de maneira não proporcional e não probabilística, com integrantes que sinalizaram disponibilidade e aceite em participar da pesquisa por meio do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), conforme ilustra a Figura 17.

Figura 17 - População do estudo



Elaborado pela autora (2022).

Optou-se por abordar a população de pesquisa em duas etapas:

1. Etapa prévia ao desenvolvimento do protótipo de software para aproximar da realidade, fomentar informações que colaborassem na identificação das estratégias-chave e no delineamento de potenciais soluções, constituindo assim o Comitê dos Especialistas;

2. Etapa posterior ao desenvolvimento do protótipo de software, com objetivo de avaliar o produto desenvolvido, permitir a avaliação da dinâmica de coleta de dados sugerida e identificar possíveis oportunidades de melhoria do conjunto de dados apresentados por meio do protótipo de software, tarefa essa atribuída ao Comitê de Avaliadores.

Sendo a maior rede de contato profissional, o LinkedIn foi amplamente utilizado para identificar os profissionais que atuam nas áreas de interesse do projeto. Foi realizada uma busca dos termos “farmacovigilância”, “medicamento biológico” e “medicamento biossimilar”. Palestrantes em eventos relacionados às áreas mencionadas foram identificados e convidados a participar do estudo.

A rede social Instagram foi o recurso utilizado para identificar usuários de medicamentos biológicos e biossimilares. Trata-se de uma ferramenta on-line na qual alguns doentes crônicos com comorbidades como artrite (área da reumatologia) e psoríase (área da dermatologia) expõem suas dores e desafios.

Não obstante, os contatos profissionais da pesquisadora, construídos em eventos científicos e ao longo da trajetória profissional, colaboraram para a identificação por profissionais atuantes nas áreas de interesse do estudo e, no contexto médico, indicaram usuários de ambos os tipos de medicamentos e oportunizaram contato.

O e-mail foi o meio de contato com a população do estudo para esclarecer o contexto do convite e orientações necessárias a cada etapa (seja na primeira etapa, referente à atuação do Comitê de Especialistas, seja na segunda etapa composta pelo Comitê de Avaliadores). À exceção dos usuários de biológico e biossimilar cujo primeiro contato foi realizado por mensagem no Instagram com uma rápida apresentação do projeto e da pesquisadora, seguida do convite para participar do estudo e, caso fosse aceito, o fluxo seguia via e-mail.

A estratégia para abordar a população de pesquisa em cada uma das etapas foi direcionada pela possibilidade de contribuição de acordo com sua área de atuação, especialização e experiência pessoal. Assim, a Figura 18 apresenta a participação da população de pesquisa nos referidos comitês.

Figura 18 - Distribuição da população de pesquisa entre Comitê de Especialistas e Comitê de Avaliadores nas duas etapas do estudo

Elaborado pela autora (2022).

Desta forma, o Comitê de Especialistas, formado por integrantes da agência reguladora, profissionais da indústria farmacêutica e profissionais de saúde (médicos, farmacêuticos e enfermeiros) contribuiu na primeira etapa do desenvolvimento do estudo.

Foram realizadas 22 reuniões on-line, por intermédio do *Whereby* Software, em uma sala pessoal cadastrada na plataforma pela pesquisadora. Trata-se de uma plataforma web, gratuita, intuitiva e de fácil acesso, que não requer download e/ou instalação.

A etapa prévia ao desenvolvimento do protótipo de software (protótipo funcional, que possibilita executar ações) iniciou com o desenvolvimento de um protótipo estático (imagens, sem executar ações) que simulava a aparência das telas, identificava os dados a serem coletados e as estratégias de coleta de dados, além de destacar funcionalidades essenciais.

As reuniões foram guiadas por protótipos estáticos, desenvolvidos pela pesquisadora e cada versão era incrementada durante a reunião, para ilustrar e confirmar sugestões/apontamentos e oportunizar uma devolutiva ao participante quanto às oportunidades de melhoria identificadas. Neste contexto, as telas da última versão do protótipo estático somaram-se à literatura e guiaram o desenvolvimento do protótipo de software.

Por sua vez, o Comitê de Avaliadores foi constituído por integrantes da agência reguladora, profissionais da indústria farmacêutica, profissionais de informática, profissionais de saúde (médicos, farmacêuticos e enfermeiros) e usuários de medicamento biológico e biossimilar. Tais agentes foram ativos na fase de avaliação (segunda etapa do estudo), destinada a avaliar o conjunto de dados apresentados por meio do protótipo de software.

Assim, 36 questionários de avaliação foram respondidos pelos integrantes do Comitê de Avaliadores, por intermédio do software REDCap (*Research Electronic Data Capture*): uma sofisticada plataforma web para captura de dados eletrônicos que permite o gerenciamento dinâmico do dado coletado, com autenticação e segurança, e oportuniza mecanismos para verificar a integridade do dado, em tempo real (HARRIS *et al.*, 2009).

O software REDCap, usado para contactar a população do estudo e aplicar o questionário de avaliação, utiliza linguagens de programação PHP (*Hypertext Preprocessor*), JavaScript e um banco de dados MySQL para armazenamento e manipulação de dados (HARRIS *et al.*, 2009). A estância utilizada é de responsabilidade do Instituto de Ensino e Pesquisa do Hospital Sírio-libanês.

Caracterizada por seu manuseio intuitivo, a ferramenta REDCap propicia a definição de requisitos de acordo com as estratégias do projeto e, além de estruturar o contato com a população de pesquisa por meio eletrônico (e-mail) e facilitar o contato com a pesquisadora ao clicar “Responder” no próprio e-mail, possibilitou garantir que cada integrante do Comitê de Avaliadores respondesse ao questionário de avaliação uma única vez.

3.3.1 Contato com a população de pesquisa

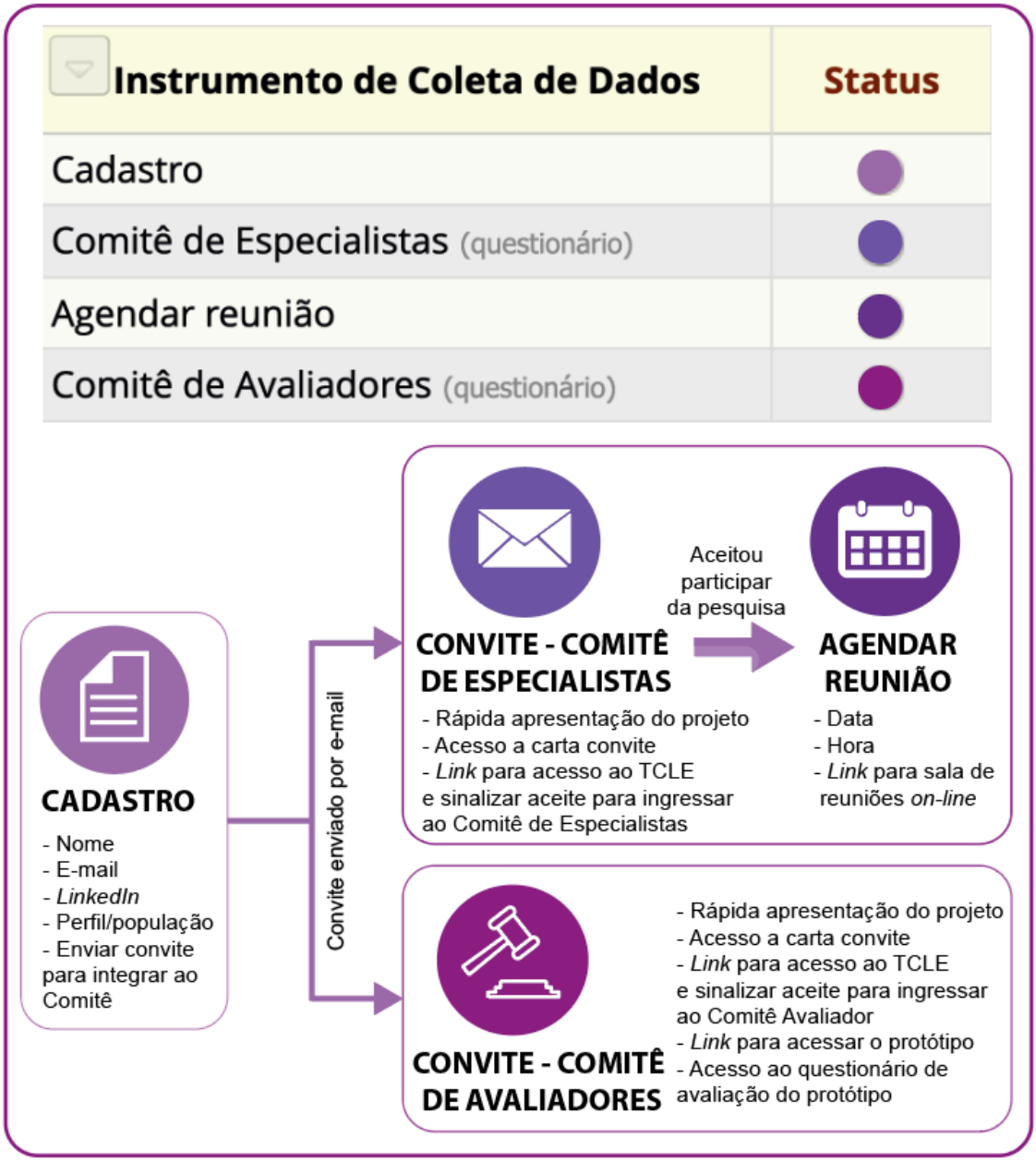
Visando à organização e ao apoio operacional relacionados ao contato com a população de pesquisa, foi desenvolvido um projeto na ferramenta REDCap para gestão dos convites e aceites para integrar ao Comitê de Especialistas, bem como do questionário de avaliação do Comitê de Avaliadores.

O software foi responsável por enviar convite por e-mail, registrar a anuência em participar do estudo (mediante assinatura do TCLE), coletar os dados e favorecer as análises das respostas ao questionário de avaliação.

É relevante destacar que cada link enviado pelo REDCap, com a finalidade de sinalizar a anuência ou a negativa em participar do estudo e visualizar o formulário relativo à fase do estudo, estava associado a um registro específico. Dessa forma, o acesso é restrito ao destinatário associado ao e-mail remetente e possibilita responder ao questionário uma única vez.

O projeto REDCap destinado ao apoio operacional é composto por quatro instrumentos: Cadastro, Convite (enviado por e-mail), Agendar reunião e Comitê de Avaliadores (enviado por e-mail) (Figura 19).

Figura 19 - Apoio operacional para contato com a população do estudo



Elaborado pela autora (2022).

Preenchido pela pesquisadora, o formulário de Cadastro contém as informações básicas do participante de pesquisa convidado a integrar a população do estudo. O e-mail convite para integrar ao Comitê de Especialistas possibilitou acesso a uma apresentação da equipe de pesquisa, ao registro do Comitê de Ética, ao objetivo do estudo, a uma rápida apresentação quanto a expectativa de contribuição ao integrar no Comitê de Especialistas, tanto no contexto de oportunidades de melhoria quanto das lacunas na temática e, ainda, esclareceu que a participação seria on-line e com um tempo determinado (APÊNDICE A).

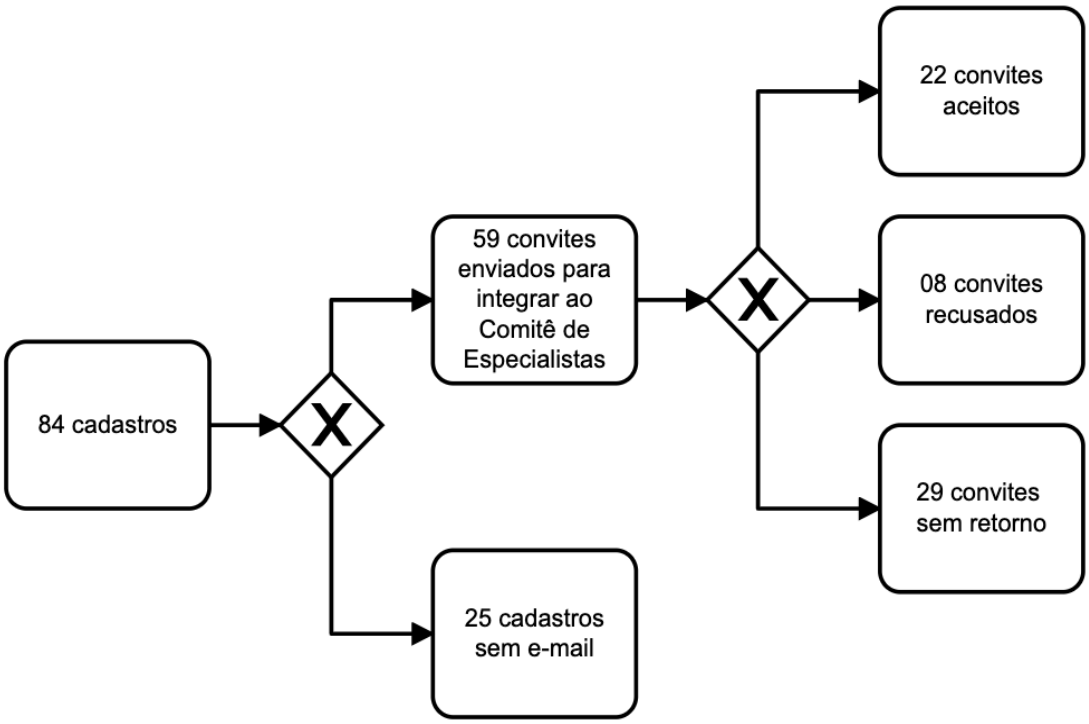
O e-mail convite para integrar ao Comitê de Especialistas disponibilizou ainda o link de acesso ao TCLE (APÊNDICE B) e, após sinalizar a anuência em participar da pesquisa, eram apresentadas perguntas para conhecer o perfil do participante de pesquisa, seguidas da oportunidade de compartilhar duas sugestões de data e hora para a reunião on-line (ANEXO A).

Posteriormente, a ferramenta REDCap enviou um e-mail para apresentar duas sugestões de data/hora da reunião on-line sinalizadas pela população do estudo, orientações básicas para o dia da reunião e o endereço web para a sala de reuniões, além dos contatos da pesquisadora (e-mail e telefone) para dúvidas ou imprevistos.

De maneira objetiva, a pesquisadora alinhou as agendas e indicou a data/hora no instrumento Agendar Reunião – disponível no software REDCap – com base nas duas sugestões indicadas no formulário Comitê de Especialistas (preenchido pelo participante de pesquisa) para que a ferramenta REDCap enviasse, automaticamente, um e-mail de confirmação com a data e hora agendada e o endereço web para a sala de reuniões on-line, além dos contatos da pesquisadora.

O recrutamento do Comitê de Especialistas aconteceu entre os meses de março e agosto de 2020 e, após busca ativa no LinkedIn, foram realizados 84 cadastros dos quais 25 não permitiam acesso ao e-mail e foram consequentemente excluídos. No total, foram enviados, por e-mail, 59 convites para integrar ao Comitê de Especialistas, dos quais: 22 convites foram aceitos, oito responderam declinando o convite e 29 convites não tiveram retorno de aceite ou recusa, conforme apresenta a Figura 20.

Figura 20 - Convites enviados para integrar ao Comitê de Especialistas



Elaborado pela autora (2022).

Neste contexto, integraram o Comitê de Especialistas: Agência reguladora (n=1); Profissionais da indústria farmacêutica (n=7) e; Profissionais de saúde (n=14).

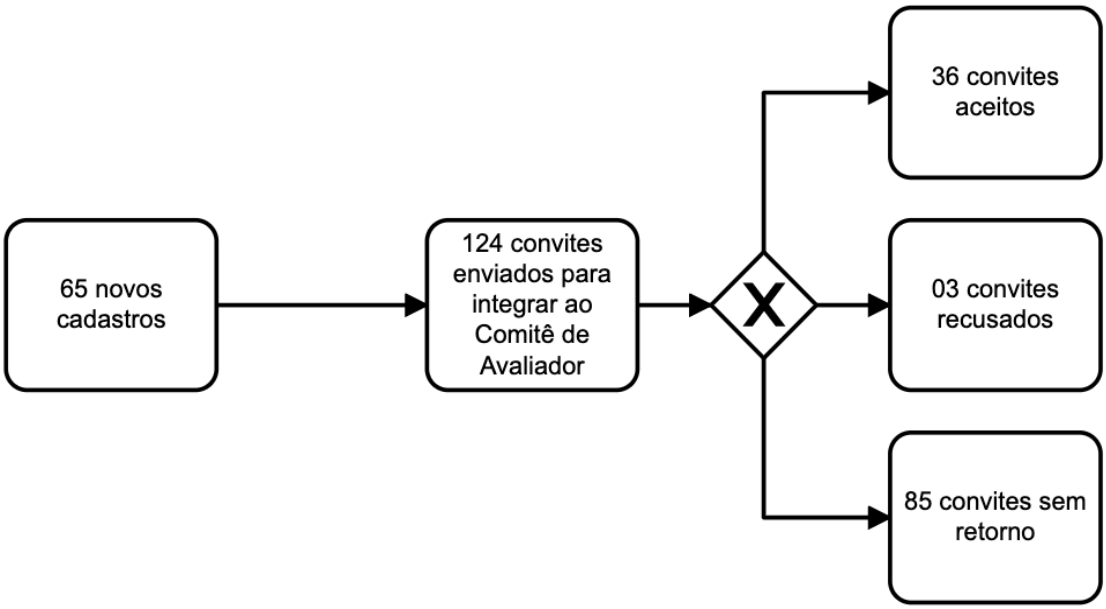
A fase seguinte consistiu em avaliar os dados apresentados no protótipo de software por meio de um questionário destinado à sua avaliação. Os convites para integrar ao Comitê de Avaliadores foram enviados automaticamente pelo REDCap, por e-mail, após a pesquisadora sinalizar no Cadastro do participante de pesquisa.

No e-mail convite para integrar ao Comitê de Avaliadores, o participante tinha acesso ao protótipo de software para a farmacovigilância dos medicamentos biológicos e biossimilares (disponível on-line) e a outro link para acesso ao TCLE (APÊNDICE D). Após indicar anuência em integrar ao Comitê de Avaliadores, o formulário apresentava perguntas para conhecer o perfil do participante de pesquisa, seguidas do questionário para avaliação do protótipo (APÊNDICE E).

Após a realização da busca ativa, o recrutamento do Comitê de Avaliadores aconteceu nas duas últimas semanas de outubro de 2022 e na primeira semana de novembro de 2022. Dessa forma, 65 novos cadastros somaram-se aos cadastros realizados durante a primeira fase do estudo, totalizando assim 124 convites por e-mail (59 cadastros completos realizados na primeira etapa do estudo e 65 novos cadastros realizados) para integrar ao Comitê de Avaliadores, dos quais: 36 convites

foram aceitos, 3 responderam declinando o convite e 85 convites não tiveram retorno, conforme apresenta a Figura 21.

Figura 21 - Convites enviados para integrar ao Comitê de Avaliadores

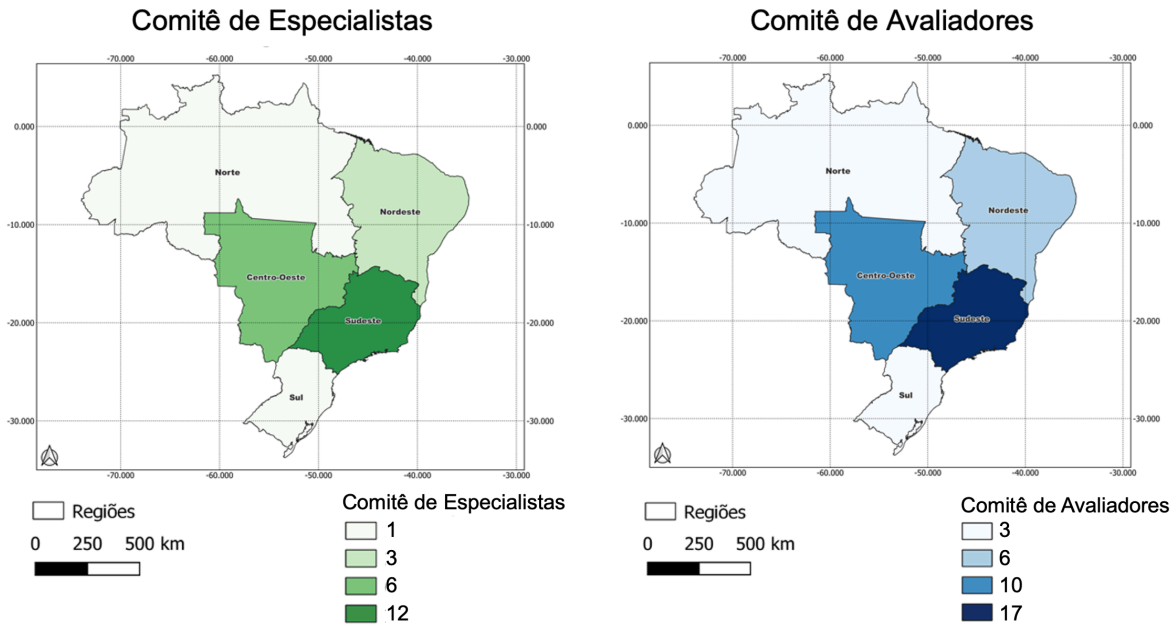


Elaborado pela autora (2022).

Assim, compuseram o Comitê de Avaliadores que avaliou o conjunto de dados apresentados por meio do protótipo de software: integrantes da Agência reguladora (n=1); Profissionais da indústria farmacêutica (n=6); Profissionais de informática (n=5); Profissionais de saúde (n=19) e; Usuários de medicamento biológico e medicamento biossimilar (n=5).

Em conjunto, integrantes do Comitê de Especialistas e Comitê de Avaliadores constituíram a população do estudo, com a participação distribuída pelas cinco regiões políticas brasileiras, com prevalência de participação da região Sudeste e Centro-oeste, conforme apresenta o Gráfico 1.

Gráfico 1 - Distribuição geográfica dos integrantes dos Comitês (Especialistas n=22; Avaliadores n=36), por região política brasileira. Ribeirão Preto – SP (2022).



Elaborado pela autora (2022).

3.4 Coleta de Dados

Aludida como uma preciosa ferramenta para conhecimento interpessoal, as entrevistas favorecem a aproximação das narrativas dos sujeitos sociais e é amplamente utilizada na pesquisa-ação com o objetivo de realizar uma construção coletiva, transformar uma realidade e contribuir no processo de desenvolvimento da solução (GIL, 2022; REIS, 2012).

Especialista em pesquisa qualitativa em saúde, Minayo (2006) ressalta que a utilização de entrevistas, para coleta de dados, articula como fonte de informações, e favorece uma “conversa com finalidade” quando empregada sem estrutura definida à medida que os pontos pertinentes mencionados pelos participantes somam-se às relevâncias indicadas pela literatura e trazem à tona novas informações.

Com o objetivo de abordar livremente o tema, entrevistas não estruturadas foram fortemente empregadas, em especial na primeira fase do estudo. Sem perguntas previamente formuladas, a pesquisadora instigava conversas sobre dores, experiências e expectativas do entrevistado, sem questionar conceitos ou ideias,

aspirando aproximar das vivências, conhecer o ponto de vista do entrevistado e dessa forma inteirar-se das perspectivas não previstas na literatura.

Neste contexto, as entrevistas on-line, que ocorreram sem estrutura definida, proporcionaram uma aproximação direta das vivências da população envolvida, de forma que a narrativa de cada um dos sujeitos favoreceu a aproximação das experiências e singularidades.

O registro dessas observações foi realizado em um instrumento em que autores como Minayo (2006) convencionam chamar de “diário de campo”, contendo dúvidas e sugestões acerca do encontro com aquele participante de pesquisa com a expectativa de conhecer os pontos de partida para obtenção de informações: a ação, as atividades, os significados, a participação, o relacionamento e as situações.

Adentrar na realidade dos profissionais de saúde, profissionais da indústria farmacêutica e agência reguladora, além de ouvir as dores e as angústias dos usuários de biológicos e biossimilar proporcionou uma riqueza de detalhes que integraram a literatura e os conceitos da engenharia de software, compartilhado pelos profissionais de informática, direcionando a coleta de dados.

Tal ação objetivou enfatizar as relevâncias previstas no projeto (como a importância de informações específicas aos produtos biossimilares), bem como os pontos pertinentes mencionados pelos participantes que permitem adequar a regulação com a prática profissional e prospectar novas informações.

3.5 Construção dos protótipos estático e de software

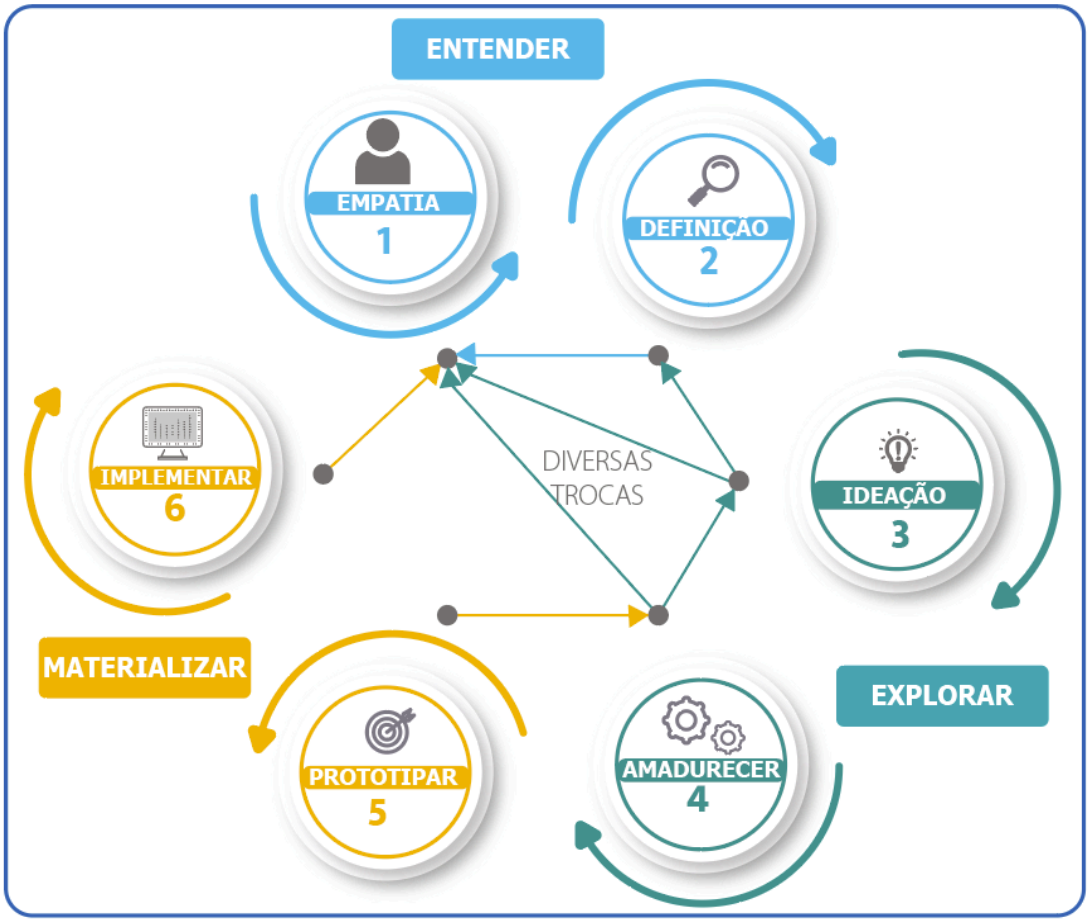
Sob o prisma do desenvolvimento de sistemas computacionais, o projeto inicia com o levantamento dos requisitos do software e a aproximação dos atores envolvidos quanto a suas atividades, interesses, objetivos e motivações (NUNES; GUERRA; CORREA, 2020). Neste contexto, a elevada quantidade de aplicações disponíveis, a competitividade do mercado e a constante busca por aprimoramento estimularam o desenvolvimento de diferentes estratégias.

Com olhar centrado no ser humano, o *Design Thinking* é amplamente empregado para otimizar processos e serviços – direcionados para soluções

criativas e inovadoras – que fazem uso de um conjunto de técnicas e ferramentas que inserem o usuário no centro do processo iterativo[10] para produzir e analisar soluções, com foco em problemas reais (OSTROWSKI *et al.*, 2015; SOLEDADE JUNIOR *et al.*, 2013; STANFORD UNIVERSITY D. SCHOOL, 2010).

Técnica fortemente utilizada tanto para identificar o problema e idealizar possíveis soluções quanto na etapa de desenvolvimento através da criação de protótipos, o *Design Thinking* combina a sensibilidade do designer para abordar estratégias tecnológicas que almejam a solução do problema, com métodos convencionais que envolvem os usuários em todas as fases de desenvolvimento (NUNES; GUERRA; CORREA, 2020; STICKDORN, SCHNEIDER; 2014). A Figura 22 destaca as fases do *Design Thinking* com foco em entender-explorar-materializar:

Figura 22 - Fases do *Design Thinking* para entender-explorar-materializar



Adaptado de STANFORD UNIVERSITY`S D. SCHOOL, 2010.
Elaborado pela autora (2022).

[10] No *Design Thinking,* um processo iterativo é a repetição de uma ou mais ações (STICKDORN; SCHNEIDER, 2014).

A fase inicial do *Design Thinking*, conhecida como Empatia ou Imersão, favorece a aproximação da realidade, conhecer as necessidades e os sonhos e aproximar das dores do usuário diretamente envolvido no problema. Responsável pelo diagnóstico, a primeira fase reúne padrões e identifica sintomas, guiada por pesquisas e reuniões-diagnósticos com foco em escuta assertiva e robusta para contribuir na definição do problema (STANFORD UNIVERSITY D. SCHOOL, 2010).

A segunda fase favorece a colaboração e explora técnicas criativas para expandir as perspectivas e ampliar as ideias propostas para, na terceira fase, estruturar as ideias e compartilhar um conceito visual, como um trampolim para feedbacks e novas ideias (STANFORD UNIVERSITY D. SCHOOL, 2010).

A quarta fase, responsável pelo amadurecimento dos conceitos e dos produtos, é altamente interativa[11] e caracteriza-se por favorecer a construção colaborativa e revelar alternativas além das possibilidades óbvias, a partir de sua discussão e aprimoramento para, na fase seguinte, apresentar um protótipo interativo, antes da entrega do produto implementado.

Diante do quanto exposto, um protótipo estático foi desenvolvido para ilustrar as funcionalidades essenciais e direcionar o desenvolvimento do protótipo de software. Por definição, protótipos ilustram os requisitos e permitem apresentar as funcionalidades, além de possibilitar a superação de dificuldades de comunicação entre o analista e o usuário do sistema, identificar ausências essenciais e refinar os requisitos (SOMMERVILLE, 2019; PRESSMAN, 2016; SOMMERVILLE, 2003).

A prototipagem evolutiva oportuniza identificar características, riscos e falhas durante o levantamento de requisitos funcionais de forma a direcionar o desenvolvimento e reduzir tempo e custo de desenvolvimento (SOMMERVILLE, 2019; PRESSMAN, 2016; SOMMERVILLE, 2003).

As telas estáticas foram construídas pela pesquisadora ao longo da primeira etapa do estudo, direcionadas pelas reuniões on-line e amparadas pela literatura e pela narrativa dos envolvidos diretamente na temática, que compartilhavam vivências e peculiaridades.

Amparadas pelo protótipo estático, as reuniões com os integrantes do Comitê de Especialistas eram caracterizadas por uma sequência que envolvia explorar,

[11] Interativa faz referência a comunicação “entre o indivíduo e a fonte e/ou emissor” (INTERATIVA, 2022). No contexto de informática, interativo refere-se ao funcionamento através de troca de dados e/ou informações com o usuário (INTERATIVA, 2022).

planejar, agir e avaliar, , oportunizando assim o desenvolvimento de diferentes versões do referido protótipo para certificar a clareza acerca dos dados a serem coletados, ultrapassar os obstáculos que os usuários do sistema enfrentam, maximizar as lições aprendidas, investigar erros e/ou omissões nos requisitos levantados, aplicar preceitos internacionais – como intercambialidade e rastreabilidade – e aproximar a teoria da prática.

O *Adobe Illustrator®* foi o editor de imagens vetoriais utilizado para desenvolver o protótipo estático e contribuir para consolidar as telas. A ferramenta permite realizar alterações em tempo hábil para envolver a população e ilustrar os obstáculos e as lições aprendidas durante as reuniões e direcionar o desenvolvimento do protótipo de software que teve como objetivo explorar as potencialidades da tecnologia Angular, com o fundamental auxílio do profissional de informática, favorecendo a interação do usuário com as telas desenvolvidas. Desenvolvida pelo Google, a tecnologia Angular é uma estrutura JavaScript de código-fonte aberto, com componentes que colaboram para desenvolvimento web com eficiência e desempenho (DESHPANDE, 2022; WHAT..., 2022).

Essa tecnologia utiliza a programação orientada a objetos para oportunizar módulos, templates e componentes, já desenvolvidos e facilmente adaptados para cada propósito, tanto no contexto da ação (o que deve ser feito e como ser feito) quanto na personalização do estilo para delinear cores, fontes, tamanho e posicionamento do texto (DESHPANDE, 2022; WHAT..., 2022).

3.6 Aspectos éticos

Esta investigação foi iniciada após autorização do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, sob o Parecer de número 3.506.488 (ANEXO A), conforme recomenda a Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, que trata de pesquisas envolvendo seres humanos (BRASIL, 2012a).

O envio de mensagem eletrônica (e-mail) foi a estratégia de contato com os participantes de pesquisa. Por meio dela era apresentado o projeto de pesquisa e

expostos os objetivos e o método de coleta dos dados – incluindo a expectativa de tempo a ser dedicado – com o propósito de obter a concordância de participação. Na oportunidade, foi enfatizado aos participantes que a contribuição era voluntária, com direito de se recusarem e/ou desistirem da participação no estudo a qualquer momento, e enfatizava a garantia de sigilo quanto à sua identidade bem como os riscos e benefícios em participar do estudo.

Assentida a participação, a coleta de dados teve início mediante a anuência para participação na pesquisa, por meio do TCLE (APÊNDICES B e D).

4 Resultados e Discussão

Os resultados provenientes desta pesquisa reforçam as potencialidades das TICs para contribuir com a vigilância e o acompanhamento pós-mercado dos biofármacos, amparar a investigação e avaliação de eventos adversos, além de traçar parâmetros para as possibilidades de intercambialidade de medicamentos biológicos e biossimilares.

Os resultados evidenciam a importância de considerar a visão dos atores envolvidos no ciclo de vida e pós-dispensação dos medicamentos biológicos e biossimilares para explorar conceitos, estratégias e métodos para maximizar as potencialidades das TICs.

Vale ressaltar que os termos utilizados nos protótipos (estático e de software) seguem as definições de conceitos e terminologias acordadas por *Integrating the Healthcare Enterprise*[12] *Pharmacy*, *Health Level 7*[13] *Pharmacy* e *International Organization for Standardization/Technical Committees*[14] 215 direcionadas ao contexto farmacêutico (ABNT, 2020).

4.1 Vigilância dos medicamentos

O ciclo de vida dos medicamentos inicia com a fase de estudos clínicos e desenvolvimento – de responsabilidade da indústria farmacêutica –, seguida pela aprovação do medicamento pela agência reguladora (responsável pelo controle sanitário da produção e consumo de produtos, entre eles, os medicamentos) (BRASIL, 1999b). Na fase seguinte, o medicamento será prescrito-dispensado-administrado para compor o ciclo da terapia medicamentosa e realizar o tratamento ao qual foi proposto.

Aproximar das perspectivas e desafios dos atores responsáveis pelas fases de fabricação, aprovação e ciclo da terapia medicamentosa e, ainda, da população envolvida com a pós-dispensação dos medicamentos biológicos e biossimilares,

[12] *Integrating the Healthcare Enterprise* (IHE): aborda compartilhamento de informações no setor da saúde (IHE, 2011).
[13] *Health Level* 7 (HL7): normas internacionais para representação e transferência de dados clínicos (HL7, 2021).
[14] *International Organization for Standardization/Technical Committees* (ISO/TC): comitê técnico responsável por padrões de metodologia, recursos de terminologia e linguagem (ISO/TC, 1998).

contribuiu para traçar estratégias que diminuam o hiato entre o dado coletado e as necessidades de informação com foco na monitorização dos dados. Neste sentido, a coleta de dados objetivou conhecer as oportunidades para uma comunicação efetiva aos profissionais de saúde e ao público em geral e a dimensão dos eventos adversos na vida das pessoas.

Relevante problema global de saúde, os eventos adversos relacionados a medicamentos contribuem para o aumento da morbidade, mortalidade e custos da assistência à saúde e estima-se que, apesar dos inúmeros avanços tecnológicos, muitos Eventos Adversos a Medicamentos[15] (EAM) poderiam ser evitados (MWAMWITWA *et al.*, 2022).

As informações sobre todo o ciclo de vida dos medicamentos contribuem para as decisões em saúde – "tanto decisão clínica, de vigilância em saúde, de regulação e promoção da saúde quanto a decisão de gestão" – sendo a qualidade das informações um fator primordial para contribuir com as ações da farmacovigilância e proteção da saúde da população (BRASIL, 2020d; BRASIL, 2018b, p. 1).

A terminologia de medicamentos estabelece boas práticas para a prescrição eletrônica e contribui para aumentar a segurança do paciente no processo de medicação (BRASIL, 2018b). Além disso, a padronização das terminologias dos medicamentos é preponderante para favorecer a troca de informação – consistente, confiável e rápida – entre todos os envolvidos (agências reguladoras, indústrias do setor farmacêutico, unidades de saúde, profissionais de saúde, pacientes e sociedade em geral).

Assim, a Ontologia Brasileira de Medicamentos (OBM), em fase de desenvolvimento, almeja a adoção de padrões internacionais "para promover excelência no campo de gestão dos sistemas de informação nos contextos assistenciais, regulatórios e logísticos", com importante oportunidade para harmonização entre padrões de dados e terminologias disponíveis como: MedDRA,

[15] Evento Adverso a Medicamento, do inglês, *Adverse Drugs Events* (ADEs), está associado a ocorrências negativas ou prejudiciais identificadas durante o tratamento, relacionadas ou não ao medicamento (PATINT SAFETY NETWORK, 2022).

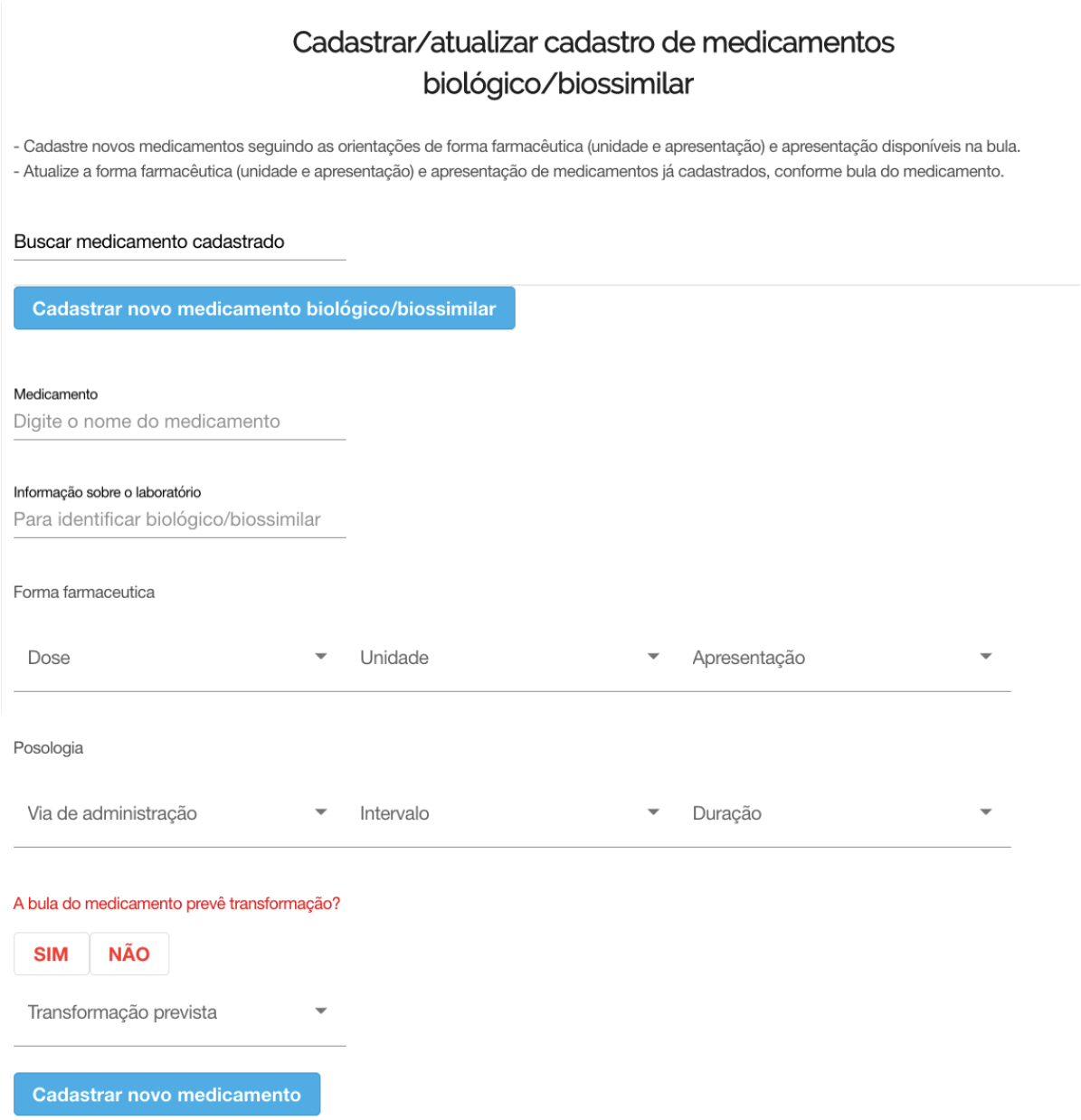
EDQM (*European Pharmacopoeia*), Hórus[16], IDMP (*Identification of Medicinal Products*), SNOMED CT[17], entre outras (BRASIL, 2018b, p. 4).

Há décadas, o envolvimento do farmacêutico clínico na avaliação do tratamento, resolução de problemas e monitoramento contribui para maximizar os benefícios do medicamento e reduzir seus efeitos e eventos adversos relacionados aos medicamentos (KAWANO *et al.*, 2006).

Assim, visando a enfrentar a fase de finalização e implantação da OBM e minimizar os danos causados por sistemas de codificação não padronizados (que dificultam o monitoramento e ações de vigilância), somado à relevância de envolver o farmacêutico e oportunizar agilidade quanto a atualização dos medicamentos disponíveis na unidade de saúde (identificada ao longo da fase de levantamento de requisitos), deu-se o desenvolvimento da tela do protótipo de software para Cadastrar e atualizar as informações sobre os medicamentos biológico e biossimilar, apresentada na Figura 23.

[16] Horus é o Sistema Nacional de Gestão para Assistência Farmacêutica, criado em 2009 para controlar a distribuição e estoque em tempo real (BRASIL, 2022a).
[17] Desenvolvido de forma colaborativa, determina padrões globais com terminologias de saúde para atender às necessidades de informações clínicas, validado e atualizado mensalmente (SNOMED CT, 2022).

Figura 23 - Tela do protótipo de software para cadastrar e atualizar medicamentos biológico e/ou biossimilar



Elaborado pela autora (2022).

As informações que direcionam a prescrição-dispensação-administração dos medicamentos são guiadas pela atividade biológica, de forma que dificulta a identificação exata quanto à via de desenvolvimento[18] do biofármaco utilizado para tratamento (hora medicamento biológico, hora medicamento biossimilar) em função

[18] A Resolução da Diretoria Colegiada nº 55/2010, que regulamenta o registro sanitário dos produtos biológicos e produto biológico comparador, dispõe que "os produtos biológicos podem ser registrados pela via de desenvolvimento individual ou pela via de desenvolvimento por comparabilidade" (BRASIL, 2010a, p. 1).

da ausência de informações, tal como a indicação do laboratório detentor do registro[19] na Anvisa.

Assim, a tela para Cadastro e atualização dos medicamentos biológico e biossimilar favorece atuação direta de um profissional farmacêutico, com propriedade para distinguir a forma farmacêutica, apresentação e via de administração e sinalizar corretamente para minimizar eventos adversos evitáveis.

Além disso, possibilita qualificar as informações sobre o medicamento biológico com base em protocolos clínicos bem fundamentados, tanto no contexto da via de desenvolvimento do biofármaco e laboratório detentor do registro quanto incluir parâmetros de contraindicação, efeitos colaterais e reações adversas relevantes, conforme descrito pelo fabricante, contribuindo assim na redução dos erros relacionados a medicamentos.

A atuação do farmacêutico hospitalar transcende a gestão de medicamento e a otimização da farmacoterapia, contribuindo para a redução dos erros de prescrição, dispensação e administração de medicamentos, aopromover qualidade e segurança da assistência (SOUSA; ANDRADE, 2021). Sua atuação demanda ainda uma postura proativa que o possibilite intervir rapidamente e atualizar o sistema para que informações relevantes estejam disponíveis em oportunidades futuras, em vez de requisitar a modificação no sistema.

Estimulada pela OMS, a missão da prática farmacêutica abarca tanto o uso correto do medicamento quanto a dispensação, a indicação e o uso adequado do medicamento, pelas pessoas e pela sociedade (SOUSA; ANDRADE, 2021). Ações que favoreçam a correta identificação quanto ao medicamento prescrito e ao medicamento efetivamente dispensado e administrado, em especial no contexto de mais de um laboratório deter o registro para comercialização de biofármacos com a mesma atividade biológica.

Em um cenário ideal, o médico deveria selecionar na prescrição qual é o laboratório de preferência (com base no histórico de saúde do paciente) e o farmacêutico indicar na dispensação qual laboratório do medicamento que foi efetivamente dispensado (de acordo com a sua disponibilidade).

[19] O detentor do registro é a organização que detém a autorização para comercialização de um produto medicinal, com a propriedade de um número de registro atribuído pela agência reguladora de medicamentos (BRASIL, 2019a).

A oportunidade de incluir informações sobre o fabricante do medicamento, durante a trajetória de armazenamento e troca de informação sobre os medicamentos, favorece uma representação consistente das informações. Assim, identificadores e níveis de detalhes oportunizam significativas relações entre os conceitos que são explorados em diferentes sistemas de informação em saúde e apoiam as partes envolvidas ao longo dos processos (ABNT, 2019b). Estratégias que podem colaborar com a correta identificação do produto, reduzir a redundância da coleta de dados e colaborar com a governança de dados nas diferentes esferas.

As ações realizadas ao longo da prescrição-dispensação-administração dos medicamentos são executadas por diferentes atores que devem estar associadas a diferentes permissões de acesso ao sistema de informação em saúde, conforme preconiza cada conselho de classe.

Assim, a prescrição do biofármaco é restrita ao profissional médico, a dispensação é limitada ao profissional farmacêutico e a administração dos biofármacos é reservada ao profissional enfermeiro. Entretanto, considerando o ecossistema do ciclo da terapia medicamentosa e por acreditar que os benefícios do monitoramento do paciente devem abranger todos os profissionais comprometidos com o ciclo da terapia medicamentosa, é recomendado que médico, farmacêutico e enfermeiro tenham acesso às informações referentes à monitorização, rastreabilidade, intercambialidade e avaliação dos resultados.

A Figura 24 reforça a necessidade de acesso restrito as telas que coletam dados e apresenta uma sugestão para as permissões de acesso às telas que visualizam os dados da terapia medicamentosa ao longo do tratamento realizado e contribuem para a vigilância dos medicamentos.

Figura 24 - Permissões de acessos às telas do protótipo de software para gestão da terapia medicamentosa e monitoramento

Tela no protótipo	Permissão de Acesso		
	Médico	Farmacêutico	Enfermagem
PRESCRIÇÃO	X		
DISPENSAÇÃO		X	
ADMINISTRAÇÃO			X
RASTREABILIDADE	X	X	X
INTERCAMBIALIDADE	X	X	X
AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS	X	X	X
CADASTRO DOS MEDICAMENTOS		X	

Elaborado pela autora (2022).

4.2 Ciclo da terapia medicamentosa

Com foco na segurança do dado e portabilidade, o IHE é uma iniciativa de profissionais de saúde e da indústria responsável por melhorar a forma como os sistemas de informação em saúde partilham informações (IHE, 2011). Guiado por evidências e com o objetivo de aproximar problemas enfrentados na rotina com a solução identificada, o IHE é direcionado por comitês.

O IHE *Pharmacy* é o comitê que oportuniza documentos para direcionar tanto a prescrição-dispensação-administração de medicamentos quanto o plano de tratamento e aconselhamento na temática relacionada à farmácia e medicamentos (IHE, 2011).

Enquanto o HL7 apoia a implementação dos sistemas de informação, o HL7 *Pharmacy* fornece conceitos e diretrizes para instituições de saúde e fornecedores de sistemas (de apoio a decisão, para apoio ao cuidado, farmacêutico, entre outros) desenvolverem conteúdos relacionados à sua competência (HL7, 2021).

As estratégias do IHE e HL7 somam-se à ISO/TC 125 que versa sobre os conceitos de informática em saúde e visam a construir padrões para colaborar na captura, intercâmbio e uso de dados (ISO/TC, 1998). São diversos grupos de trabalho envolvidos com registros eletrônicos de saúde, distribuídos nas diferentes temáticas, para apoiar todos os aspectos de saúde.

No contexto da ISO/TC 125, um determinado grupo de trabalho é responsável pela padronização da TICs no domínio da farmácia e medicamentos, com foco na segurança do paciente, eficiência e interoperabilidade dos sistemas de informação utilizados durante todo o ciclo do medicamento (pesquisa, desenvolvimento, regulação, fornecimento, prescrição, dispensação, administração e monitoramento de medicamentos e produtos farmacêuticos bem como a documentação de apoio à implementação). Nessa perspectiva, a ISO/TC 125 foi, em conjunto com IHE *Pharmacy* e HL7 *Pharmacy,* a bússola desta pesquisa no contexto dos termos, conceitos e estratégias utilizadas nos protótipos (estático e de software).

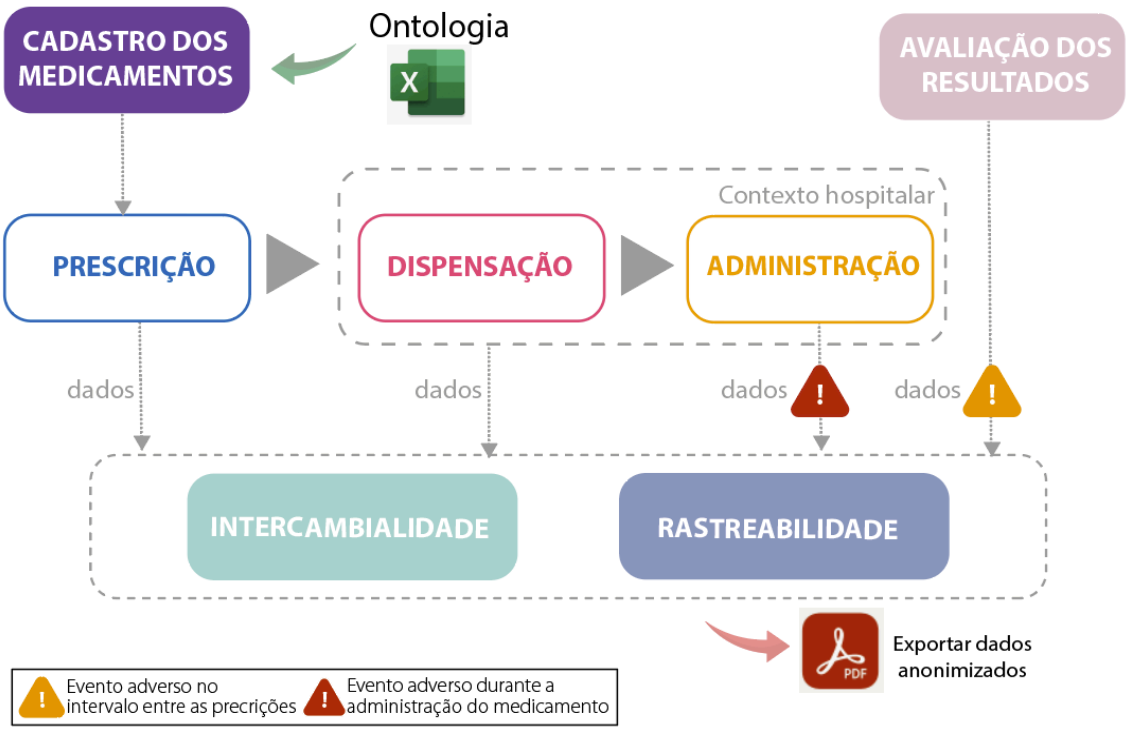
Vale ressaltar que o processo de uso de medicamentos é composto por etapas e requer informações específicas para o planejamento da gestão da terapia medicamentosa. Por sua vez, o planejamento é guiado pelo registro das informações, passadas e atuais, relevantes para o gerenciamento farmacoterapêutico (ABNT, 2020).

Trata-se de um ciclo recorrente que pode conter atalhos – como a evolução da condição do paciente (piorar ou melhorar), resultados laboratoriais, indisponibilidade do medicamento, entre outros – que destacam a importância de coletar dados de qualidade ao longo de todo o ciclo.

O desenvolvimento do protótipo iniciou com a identificação dos pontos-chave para a gestão farmacoterapêutica, considerando as oportunidades de melhoria que poderiam ser propostas.

Assim, a Figura 25 foi amplamente utilizada nas reuniões da primeira etapa do estudo para ilustrar os pontos essenciais do ciclo da terapia medicamentosa. A imagem contém as telas Prescrição, Dispensação e Administração, representadas por retângulos com fundo branco, e os contextos de uso e os desafios a serem ultrapassados (retângulos com fundo colorido): Intercambialidade, Rastreabilidade e Avaliação dos Resultados e Cadastro do Medicamentos.

Figura 25 - Levantamento de requisitos: identificação das telas a serem desenvolvidas nos protótipos (estático e de software)



Elaborado pela autora (2022).

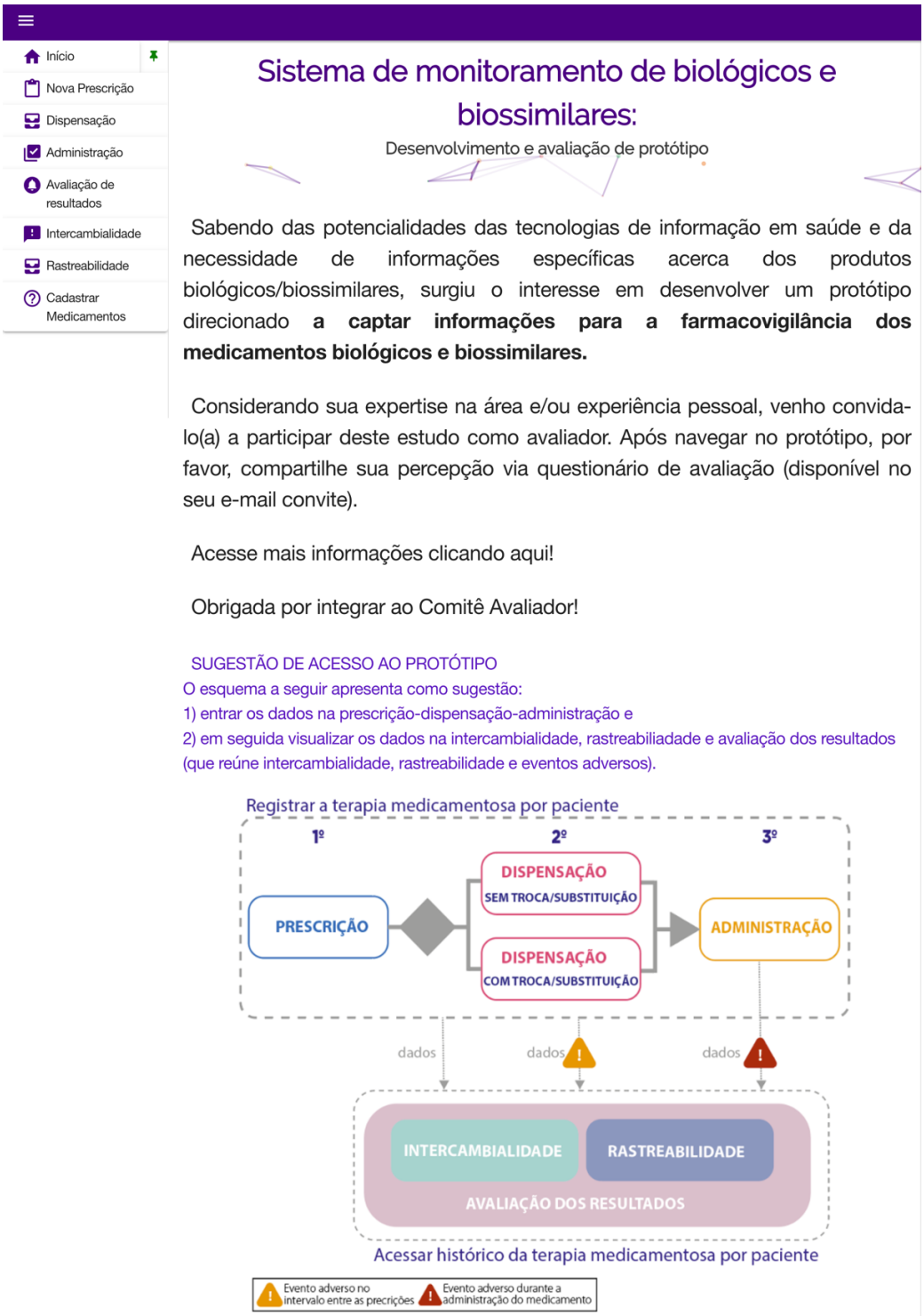
Há mais de uma década, sistemas de prescrição eletrônica estão estabelecidos nas unidades de saúde e oportunizam a prescrição de medicamentos automatizada, em formato padrão, legível e com a totalidade de conteúdo necessário, de forma que “muitos sistemas oferecerem em sua interface o suporte à decisão clínica, com maior ou menor grau de sofisticação” e sistemas mais robustos incluem “checagens de alergias medicamentosas, resultados de exames laboratoriais e interações medicamentosas” (KAWANO, 2006, p. 6).

O desenvolvimento das telas de Prescrição, Dispensação e Administração nos protótipos (estático e de software) – fluxo fortemente estabelecido nos sistemas de informação em uso nas instituições de saúde – objetivou ilustrar a sequência para coletar os dados do ciclo da terapia medicamentosa e reforçar que os dados inseridos nesta etapa são apresentados nas telas associadas ao monitoramento dos biológicos e biossimilares: Intercambialidade, Rastreabilidade e Avaliação dos Resultados.

Para favorecer a fase de testes do protótipo de software, houve a liberação de acesso global a todo integrante do Comitê de Avaliadores de maneira que o link disponível no e-mail convite direcionava para a tela inicial do protótipo de software,

com uma breve descrição do projeto, uma rápida sugestão quanto à ordem de acesso e inserção de dados nas telas do protótipo e ao menu lateral que permitia o acesso a todas as telas desenvolvidas, independente do perfil profissional, conforme apresenta a Figura 26.

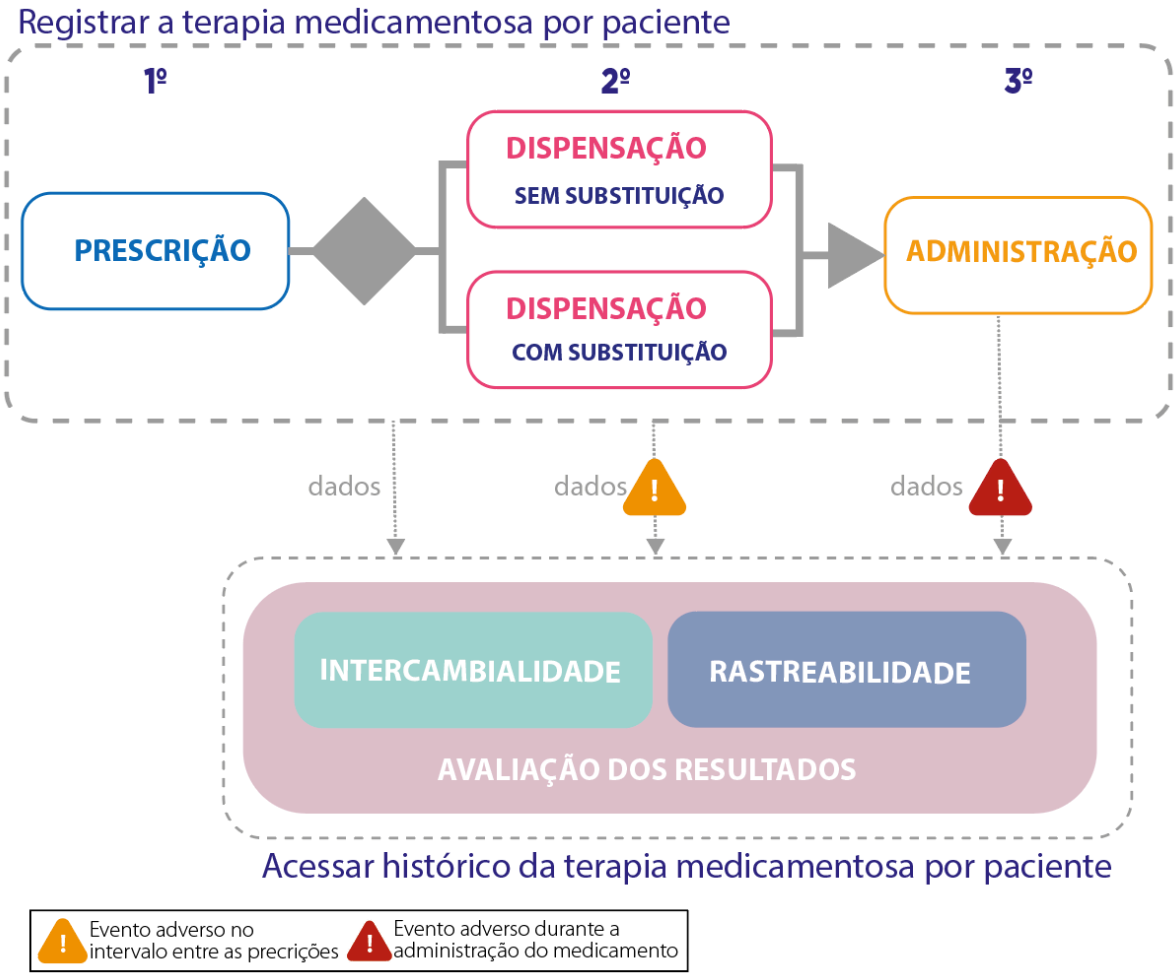
Figura 26 - Tela de apresentação do protótipo de software para acesso ao menu



Elaborado pela autora (2022).

Para explorar todas as funcionalidades sugeridas, a pesquisadora recomenda um fluxo de inserção e acesso de dados que vai ao encontro do preconizado pela ISO/TC 215. Assim, é indicado que inicie a entrada dos dados pela prescrição do medicamento, seguida pela dispensação e administração. Também é essencial que a dispensação seja realizada tanto no contexto do medicamento prescrito (atividade biológica e laboratório) quanto diante de sua indisponibilidade e necessidade de dispensar medicamento com a mesma atividade biológica, ou seja, proveniente de um laboratório diferente do sugerido na prescrição, visando a abarcar todos os cenários de coleta de dados presentes no contexto de vida real e relevantes para o monitoramento, conforme o esquema apresentado na Figura 27.

Figura 27 - Fluxo ideal sugerido para a fase de testes



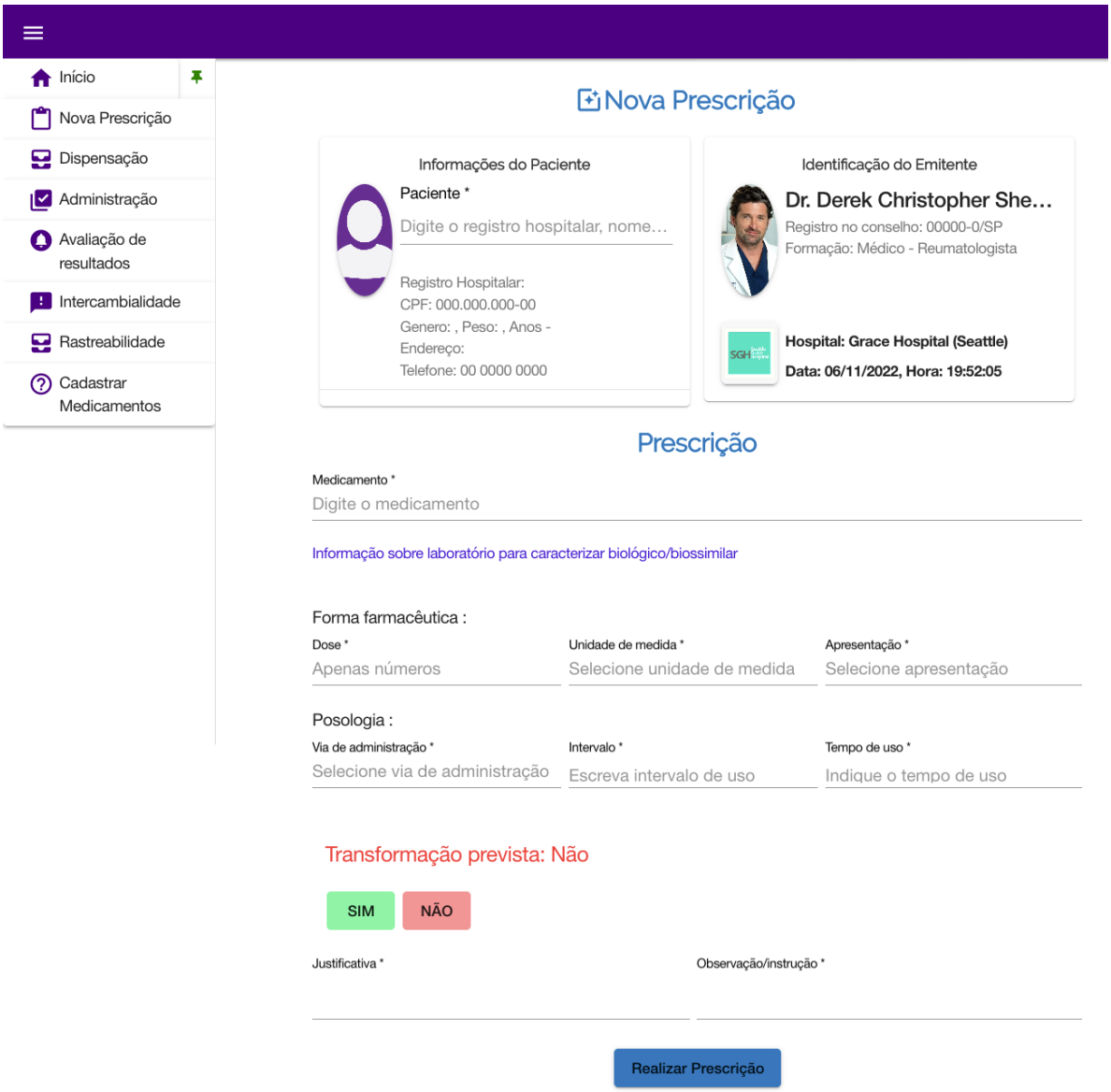
Elaborado pela autora (2022).

Eventos adversos podem ocorrer tanto no momento da administração, quanto no intervalo entre as prescrições (ao longo do tratamento e avaliação dos resultados). Essa indicação no esquema apresentado tem como um de seus objetivos destacar a relevância do sistema, bem como permitir e facilitar a notificação dos eventos adversos a qualquer momento.

Responsável por iniciar o ciclo da terapia medicamentosa, a prescrição do medicamento direciona a terapia e dispara a coleta de dados, sendo portanto a primeira tela a ser acessada e preenchida. No contexto da terapia biológica, a prescrição é realizada, exclusivamente, pelo profissional médico, e direcionada pelo diagnóstico da doença, pelo peso do paciente, além de exames de imagem e/ou de sangue com vistas a guiar a posologia e identificar, por exemplo, contraindicações.

A pesquisadora explorou os benefícios do protótipo estático (ANEXO B) para discutir, ao longo das reuniões com os integrantes do Comitê de Especialistas, os dados essenciais para serem coletados na tela de prescrição e dessa maneira utilizar o protótipo estático para direcionar o desenvolvimento da tela do protótipo de software para acesso à prescrição do medicamento apresentado na Figura 28.

Figura 28 - Tela do protótipo de software para acesso à prescrição do medicamento



Elaborado pela autora (2022).

O médico deve acessar o ambiente para prescrição, certificar-se que está logado corretamente com seu acesso pessoal (mediante login e senha), selecionar o paciente e a terapia medicamentosa proposta, com especial atenção para as informações sobre o laboratório associadas a seleção. Em seguida, para minimizar os eventos adversos evitáveis, é essencial que sejam apresentadas apenas as unidades de medida, as possibilidades de apresentação e via de administração recomendadas pelo fabricante e aprovadas para comercialização, associadas ao medicamento no momento do cadastro.

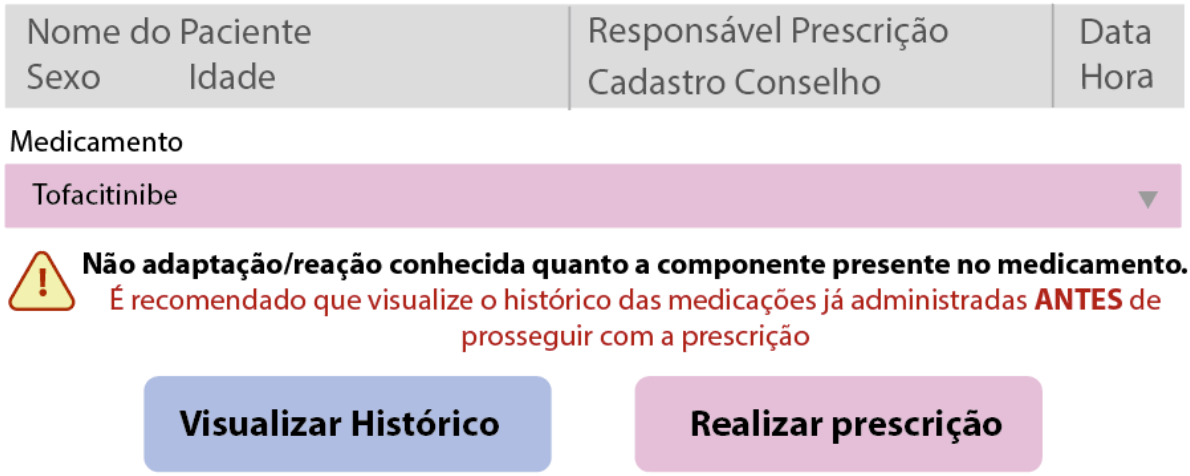
Sistemas com suporte à decisão contribuem para reduzir erros relacionados à prática clínica e melhorar tanto a terapêutica quanto o desfecho clínico e sobrevida do paciente ao explorarem diferentes níveis de alertas de segurança para notificar “o médico sobre possíveis danos à saúde do paciente, decorrentes de sua prescrição” e indicar o potencial de dano (seja EAM, seja crítico) (KAWANO *et al.*, 2006, p. 2).

A checagem da não adaptação e/ou reações a medicamentos podem ser destacadas no momento da prescrição e indicar um alerta para contribuir no direcionamento do medicamento a ser prescrito. O volume de eventos adversos apresentados no período de uso de um medicamento específico, por exemplo, pode ser um indicador de atenção durante a nova prescrição, visualizado após rápido acesso ao histórico dos medicamentos.

Os benefícios de alertas durante a prescrição foram amplamente explorados na primeira etapa do estudo, durante as reuniões com o Comitê de Especialistas por meio do protótipo estático, para reforçar os benefícios que sistemas de prescrição robustos proporcionam à qualidade da saúde do paciente ao indicar possibilidades de dano.

A Figura 29 apresenta o protótipo estático que simula a identificação de um medicamento com não adaptação e/ou reações conhecidas e favorece rápido acesso ao histórico do paciente para identificar o potencial do dano ao longo da trilha de tratamento e sugerir se a prescrição deverá ser realizada ou reforçar a necessidade de atualizar a estratégia.

Figura 29 - Tela do protótipo estático para simular alerta de reações conhecidas durante a prescrição de medicamentos



Elaborado pela autora (2022).

Todavia, a funcionalidade não foi implementada no protótipo de software em função da necessidade de um grande volume de dados sobre eventos adversos associados ao mesmo paciente e/ou um robusto banco de dados com medicamentos cadastrados para que a funcionalidade seja apresentada.

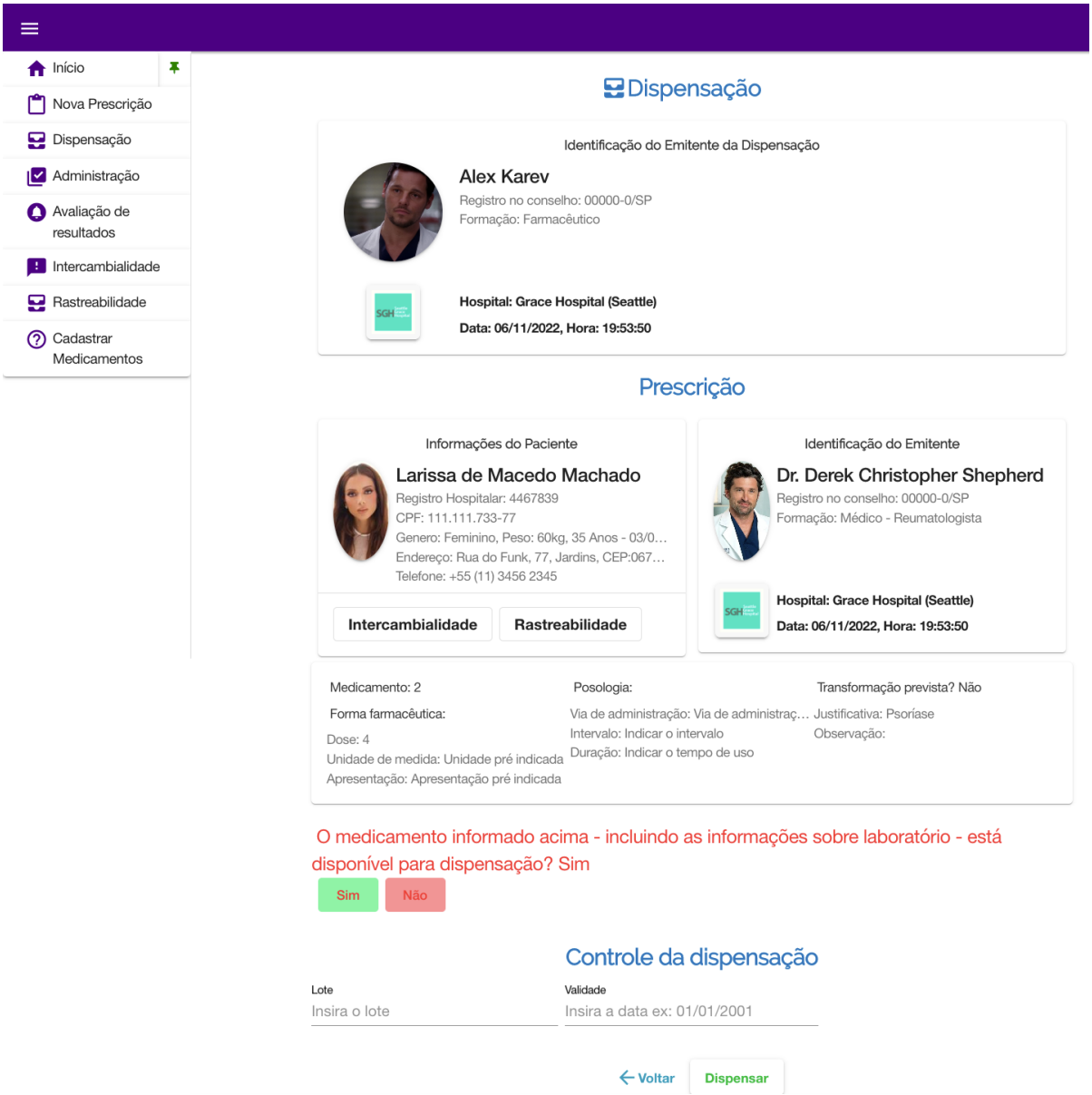
Após efetivar a prescrição, o cenário ideal é o encaminhamento eletrônico para o centro de dispensação, de forma que favoreça que o próximo agente no ciclo da terapia medicamentosa tenha ciência quanto à nova demanda e contribua, fortemente, para a qualidade do ecossistema da coleta de dados.

Conhecida como o ato de fornecer medicamentos, a dispensação é de responsabilidade do farmacêutico que acessa o ambiente de prescrição, com seu usuário e senha de acesso, valida se as informações do paciente estão em conformidade, identifica o medicamento que deve ser dispensado e registra a dispensação após indicar lote e validade do medicamento.

Vale destacar que políticas e procedimentos são estabelecidos pelos serviços de farmácia hospitalar por meio de ações integradas com os profissionais e gestores de saúde, de modo a garantir que a dispensação de medicamentos seja racional e segura (SOUSA; ANDRADE, 2021).

Visando a aproximar dos desafios encontrados nessa fase do ciclo da terapia medicamentosa, o protótipo estático com a tela de dispensação (ANEXO C) foi construído ao longo das reuniões realizadas na primeira fase do estudo para orientar o desenvolvimento da tela do protótipo de software para acesso à dispensação do medicamento, conforme apresentado na Figura 30.

Figura 30 - Tela do protótipo de software para acesso à dispensação do medicamento sem substituição do medicamento



Elaborado pela autora (2022).

Contudo, as resoluções vigentes preveem que o farmacêutico realize a troca ou a substituição automática entre medicamentos, com a premissa de que o medicamento prescrito e o dispensado sejam considerados equivalentes terapêuticos. Assim, a intercambialidade é uma realidade no contexto do ciclo da terapia medicamentosa, com elevado volume de queixas dos responsáveis pela prescrição que indicam prejuízos nas estratégias de tratamento delineadas para

cada paciente, em função da falta de formalização e compartilhamento da informação relativa à substituição dos medicamentos.

Dessa forma, as fragilidades presentes nas telas dos sistemas eletrônicos de dispensação foram indicadas durante as reuniões com os integrantes do Comitê de Especialistas e se comnsolidaram no protótipo estático que apresentava a tela de dispensação com oportunidade para registrar a troca ou a substituição do medicamento.

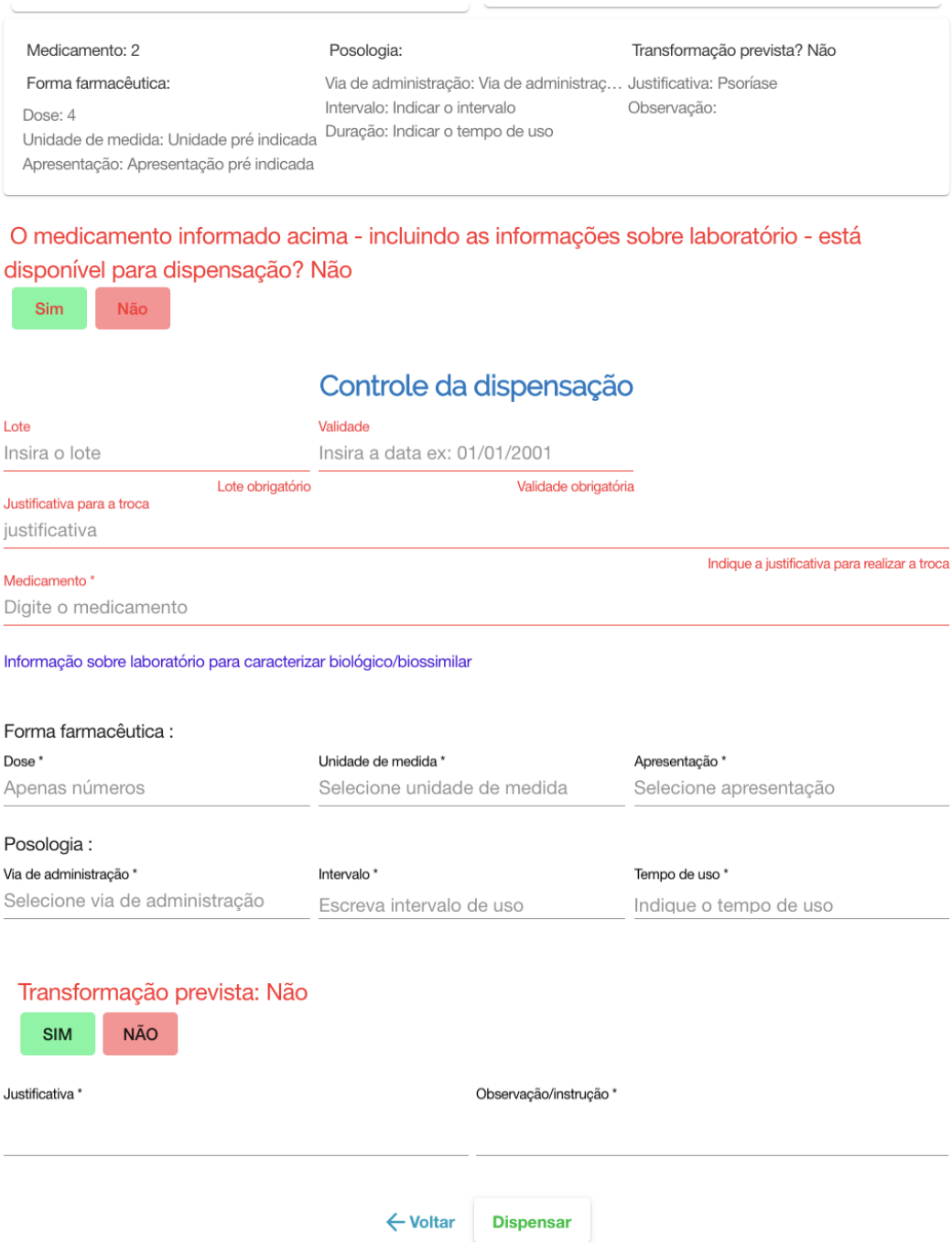
Aperfeiçoado ao longo das reuniões realizadas na primeira etapa do estudo, o protótipo estático (ANEXO D) foi essencial para orientar o desenvolvimento da tela de dispensação de medicamentos no protótipo de software e registrar a possibilidade de o medicamento dispensado ser intercambiável com o medicamento prescrito.

Assim, para minimizar os danos de informação referente à troca ou substituição automática entre medicamentos, torna-se pertinente a pergunta: O medicamento informado acima – incluindo as informações sobre laboratório – está disponível para dispensação? Neste fluxo, se o medicamento prescrito (incluindo as informações adicionais) estiver disponível para dispensação, o farmacêutico seleciona “Sim” e é convidado a incluir o lote e a validade para realizar a dispensação.

Entretanto, caso o medicamento prescrito não esteja disponível e seja necessário dispensar um medicamento com a mesma atividade biológica (porém regulamentado pela via de desenvolvimento diferente da prescrita), o sistema questiona o farmacêutico quanto à justificativa para troca ou substituição e, em seguida, deve sinalizar a estratégia de intercambialidade com as informações da terapia medicamentosa que será dispensada, bem como a forma farmacêutica e a posologia.

A Figura 31 apresenta a tela do protótipo de software para acessar dispensação de medicamentos e sugere o registro dos dados referente ao fluxo de dispensação de um medicamento intercambiável com o medicamento prescrito.

Figura 31 - Tela do protótipo de software para acesso à dispensação do medicamento com substituição do medicamento prescrito



Elaborado pela autora (2022).

Uma vez que figuram como uma das fases mais sensíveis do ciclo da terapia medicamentosa, sistemas de dispensação dos medicamentos devem seguir protocolos do MS que estimulam a prática segura, com uma estrutura organizada, permeada por processos de trabalho que promovem a prevenção, a identificação e a

redução de erros de prescrição e dispensação, além de minimizar a discrepância entre a ordem escrita na prescrição médica e o atendimento dessa ordem relacionados a erros de prescrição, rotulagem (quando necessário) e documentação (SOUSA; ANDRADE, 2021).

Além de prejudicar a credibilidade do paciente com o sistema e os profissionais de saúde, erros de dispensação interferem no resultado terapêutico e resultam em prejuízos por custos desnecessários (SOUSA; ANDRADE, 2021).

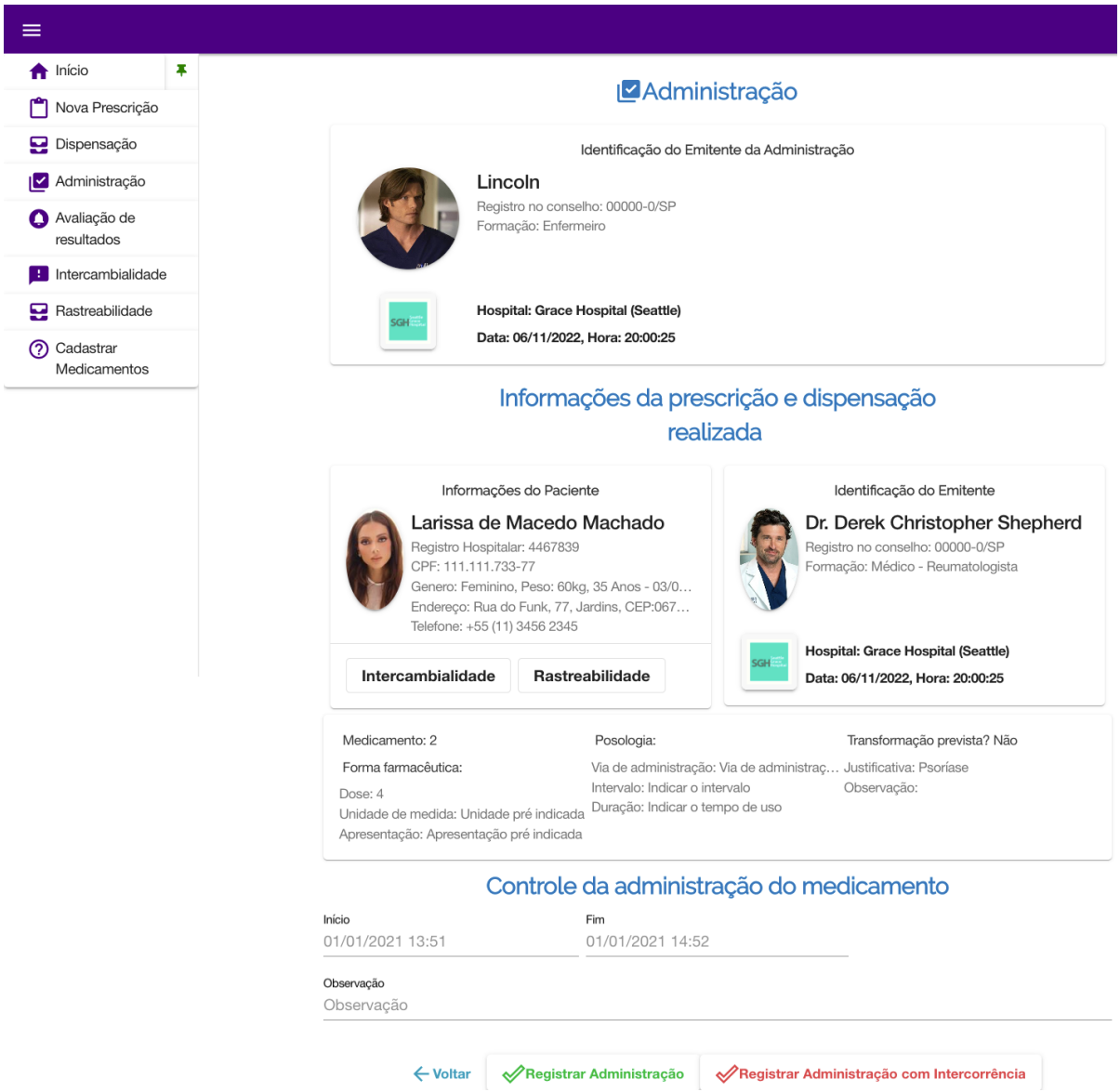
O ato de prescrever medicamento gera um conjunto de ações executadas na dispensação para a efetiva aplicação do medicamento ao sujeito do cuidado, autorizada mediante prescrição.

Quando registrada em ambiente institucional, a administração do medicamento é de responsabilidade do enfermeiro que acessa o ambiente de administração de medicamentos (com seu usuário e senha de acesso), valida a conformidade das informações de dispensação associadas a prescrição – realizada com foco no tratamento do paciente selecionado –, identifica o medicamento dispensado, prepara a medicação conforme orientado pela prescrição e realiza a administração no paciente.

O elevado número de processos executados nessa etapa soma-se ao fato de ser a última oportunidade para identificar falhas no processo de medicação e prevenir erros em função da intervenção da equipe de saúde, que podem resultar em dano ou lesão ao paciente (FERREIRA; ALVES; JACOBINA, 2014).

A complexidade dessa fase foi ressaltada durante as reuniões com os integrantes do Comitê de Especialistas que delinearam o protótipo estático (ANEXO E) que direcionou o desenvolvimento da tela do protótipo de software para acesso à administração de medicamentos na qual o enfermeiro visualiza as informações necessárias para a correta administração do medicamento e, em seguida, registra a data e hora de início e fim da administração, conforme apresentado na Figura 32.

Figura 32 - Tela do protótipo de software para acesso à administração do medicamento



Elaborado pela autora (2022).

Sabe-se que EAM é um grave problema de saúde, com forte impacto “clínico, humanístico e econômico” que compromete a saúde do paciente e, apesar da escassez de trabalhos que dimensionam o volume de eventos, é fundamental planejar ações e estimular a cultura de segurança do paciente entre os profissionais de saúde e reduzir a ocorrência de EAM (SOUSA; ARRAIS, 2018, p. 2).

Falhas no processo de medicação precisam incentivar ações de melhoria do cuidado em vez de focarem em medidas administrativas, direcionadas ao profissional de saúde – em forma de advertências verbais, suspensão ou até demissão – que, de acordo com a revisão de literatura, contribuem para o baixo volume de notificações (NASCIMENTO; FREITAS; OLIVEIRA, 2016).

Assim, a possibilidade de registrar eventos durante a administração do medicamento pode incentivar os relatos e contribuir tanto na avaliação quanto na prevenção, além da possibilidade de se juntar aos dados provenientes das ações prescrever-dispensar-administrar, seguidas da avaliação dos resultados e direcionar a próxima trilha de cuidado.

A otimização do sistema de prescrição é aludida como uma relevante forma de prevenir e reduzir erros no processo de medicação (NASCIMENTO; FREITAS; OLIVEIRA, 2016). Os dados da prescrição-dispensação-administração são parte integral do perfil farmacoterapêutico do paciente e diretamente relacionado à gestão segura e eficaz da farmacoterapia (ABNT, 2020).

Em síntese, os medicamentos exercem um papel fundamental no processo de cuidar, contudo, a gestão farmacoterapêutica é uma etapa complexa, multiprofissional, com potencial para causar eventos indesejáveis que comprometem a segurança do paciente.

4.3 Monitorar eventos associados à terapia medicamentosa

Uma intensa busca por falhas é realizada durante o processo anterior à comercialização dos medicamentos, mas, apesar do elevado rigor adotado, a vida real confere uma amplitude de utilização dos medicamentos que resulta na identificação de eventos raros e problemas não previstos, sendo assim necessário "desenvolver estratégias sensíveis para a detecção de queixas técnicas[20] e eventos adversos durante as atividades laborais" (BELINCANTA *et al.*, 2018, p. 1).

Ademais, a ascensão da ciência e o desenvolvimento de novos biofármacos acompanharam a crescente demanda para tratamento de doenças crônicas em busca de melhorias na qualidade de vida de milhões de pessoas com condições específicas (como artrite reumatoide, esclerose múltipla, psoríase, entre outras). Entretanto, além dos acentuados benefícios, a evolução tecnológica propicia novas possibilidades de riscos, individuais e coletivos, que desafiam os sistemas de

[20] Desvio de qualidade, presumido ou confirmado, detectado na empresa ou no produto, descrito por questões legais ou técnicas, com possibilidade de prejuízos individuais ou coletivos (BELINCANTA *et al.*, 2018).

regulamentação e controle sanitário a desenvolverem estratégias para identificar desvios de qualidade e minimizar danos (BELINCANTA *et al.*, 2018).

Ao longo dos anos, importantes parcerias público-privadas foram estabelecidas para fomentar a produção dos biossimilares em território brasileiro, tanto para acompanhar a tendência mundial de crescimento deste mercado quanto para diminuir os custos e incentivar a produção (PRIVATO; MARTINEZ; SCHMIDT, 2020).

O processo de "formulação do biossimilar é crítico para a estabilidade da molécula proteica e manutenção da sua integridade estrutural, bem como para a atividade biológica", com relevantes diferenças para as moléculas inovadoras do medicamento biológico (AZEVEDO, 2010, p. 1). Parcerias entre os laboratórios públicos nacionais e os detentores de tecnologia favorecem a transferência de tecnologia – guiada por conhecimento e capacitação profissional – para produção local dos biossimilares, com a importante estratégia de reduzir custos para o SUS (SCHEINBERG *et al.*, 2018).

Em paralelo, a complexidade do processo de manufatura dos produtos biológicos imputa elevado custo ao produto final que, por sua vez, resulta em uma pressão financeira aos sistemas de saúde (SCHEINBERG *et al.*, 2018). Assim, o forte interesse das empresas em adquirir tecnologia para produzir biossimilares por equivalência, pautado por importantes parcerias e impulsionado por interesses econômicos, é uma realidade para todos os imunobiológicos cujas patentes entrem em processo de expiração (AZEVEDO, 2010).

A regulamentação dos produtos biológicos e biossimilar realizada pela Anvisa é robusta e alinhada com importantes agências internacionais como a EMA e o FDA. Entretanto, a imunogenicidade dos biofármacos levanta importante questão quanto à intercambialidade (PRIVATO; MARTINEZ; SCHMIDT, 2020).

Há mais de uma década, a estimativa de "redução potencial de 30%, em média, nos custos para os sistemas de saúde com relação aos produtos inovadores" evidencia as preocupações relacionadas às justificativas para suportar a autorização de biossimilares e, principalmente, relacionadas à permuta entre moléculas inovadoras e biossimilares e à imunogenicidade (AZEVEDO, 2010, p. 1). Dessa forma, a permuta entre o medicamento biológico e o medicamento biossimilar configura um desafio que perdura até a atualidade.

De acordo com regulamentação da EMA, agência regulatória europeia com maior experiência em biossimilares, cada país possui autonomia de decisão para a prática de intercambialidade (LANDI, 2020; BRASIL, 2018a). Nos EUA, o FDA estabelece critérios para que o biossimilar seja intercambiável, incluindo a exigência de estudo clínico para simular a troca entre o medicamento de referência e o biossimilar (LANDI, 2020).

As decisões da agência regulatória brasileira vão ao encontro da agência canadense, *Health Canada*, que outorga a autonomia decisória ao profissional médico (LANDI, 2020; BRASIL, 2018a). Assim, o artigo 5 da Nota de Esclarecimento nº 003 da Anvisa determina que:

> Após uma reflexão sobre algumas referências bibliográficas e sobre o cenário internacional atual, pode-se concluir que a intercambialidade e a substituição estão mais diretamente relacionadas à prática clínica do que a um status regulatório. A ação regulatória para o registro de um biossimilar, em diversos países, se atém à comprovação da comparabilidade em termos de qualidade, eficácia e segurança, incluindo a avaliação de imunogenicidade. A definição de intercambialidade e substituição envolve aspectos mais amplos, como estudos específicos conduzidos pelas empresas, dados de literatura, a avaliação médica em cada caso e o custo-efetividade. Os Órgãos Regulatórios, na sua maioria, determinam a biossimilaridade, mas não a intercambialidade e a substituição (BRASIL, 2018a, p. 2),

Guiado por evidências cientificas, os Protocolos Clínicos e as Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia SUS (CONITEC) direcionam condutas e medicamentos, para diferentes fases evolutivas da doença, além das situações de perda de eficácia, intolerância ou reação adversa relevante provocadas pelo medicamento com o objetivo de “garantir o melhor cuidado de saúde, diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no SUS” (BRASIL, 2021, p. 4).

Com foco “na redução dos sintomas, remissão ou o controle da atividade da doença”, o PCDT de doenças inflamatórias imunomediadas, como a artrite psoríaca, direciona os profissionais de saúde com objetivo de evitar a perda da capacidade funcional e contribuir para a qualidade de vida e dos pacientes (BRASIL, 2021, p. 6).

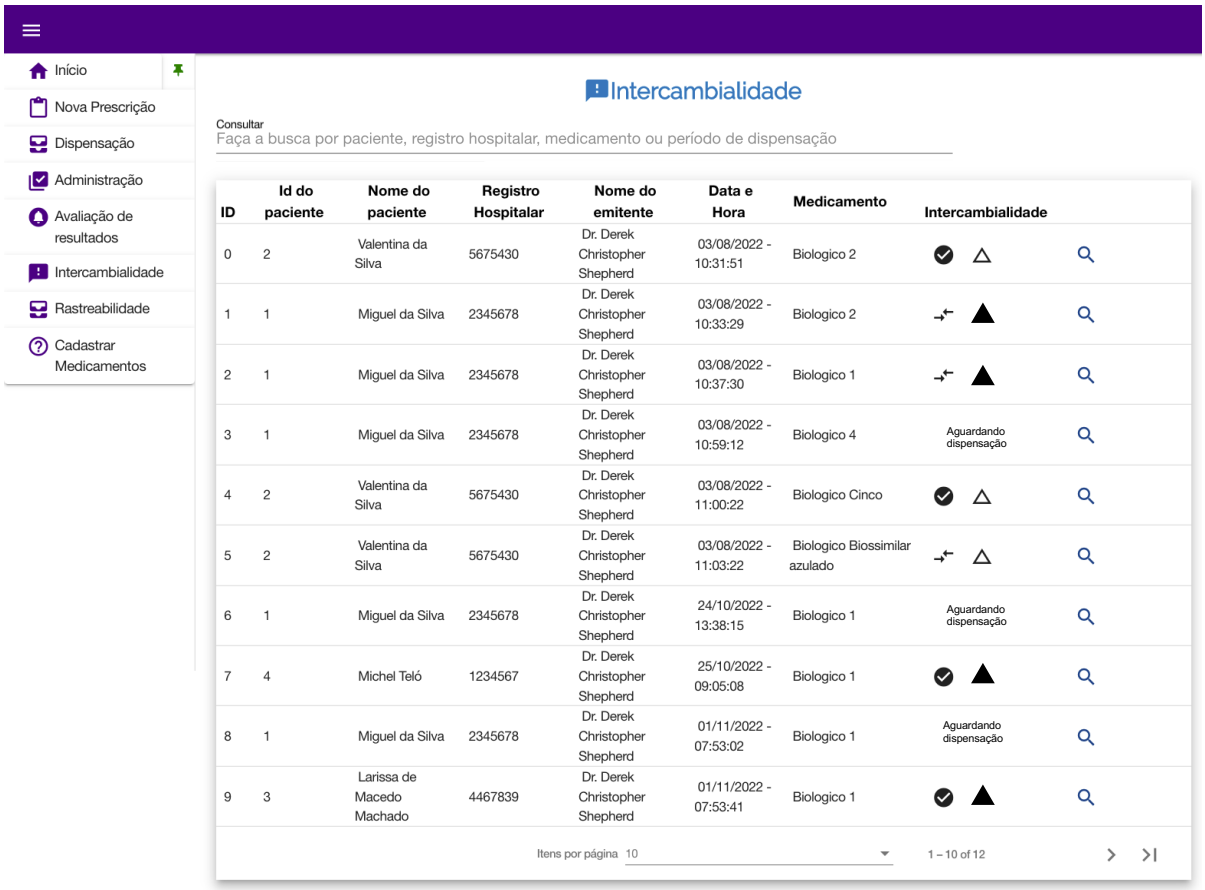
Apesar dos parâmetros para identificar a resposta – adequada, inadequada ou falha terapêutica/sem resposta – que direciona a estratégia terapêutica, é a avaliação médica do profissional envolvido no cuidado que irá recomendar, ou não, a troca do medicamento, de acordo com os benefícios clínicos.

Nesta esteira, a Nota de Esclarecimento nº 003 ressalta a importância de incorporar estratégias de controle e monitoramento pós-mercado além do essencial acompanhamento e avaliação pelo médico responsável, “que poderá decidir sobre o produto ideal a ser utilizado em cada situação, de acordo com as características do produto, patologia existente, resposta individual, histórico de tratamento de cada paciente e demais diretrizes aplicáveis” (BRASIL, 2018a, p. 3).

A publicação do Parecer Público de Aprovação do Medicamento (PPAM) confere transparência aos atos de aprovação de medicamentos e, quando aplicável, inclui informações sobre eventuais estudos aprovados para avaliar intercambialidade. No entanto, particularidades do paciente sinaliza para a necessidade de se abrangerem as fontes de informação para o estabelecimento da intercambialidade de acordo com o cenário atrelado a cada indivíduo (BRASIL, 2018a).

Assim, motivado pela oportunidade de reunir os dados coletados ao longo do ciclo da terapia medicamentosa, com a rápida identificação das substituições, a tela de intercambialidade permite visualizar a substituição dos biofármacos, com rápida identificação desses momentos por meio de ícones associados ao medicamento efetivamente dispensado e administrado e, ainda, à presença ou ausência de eventos adversos indicados no momento da administração, conforme apresenta a Figura 33.

Figura 33 - Tela do protótipo de software para acesso aos dados sobre intercambialidade



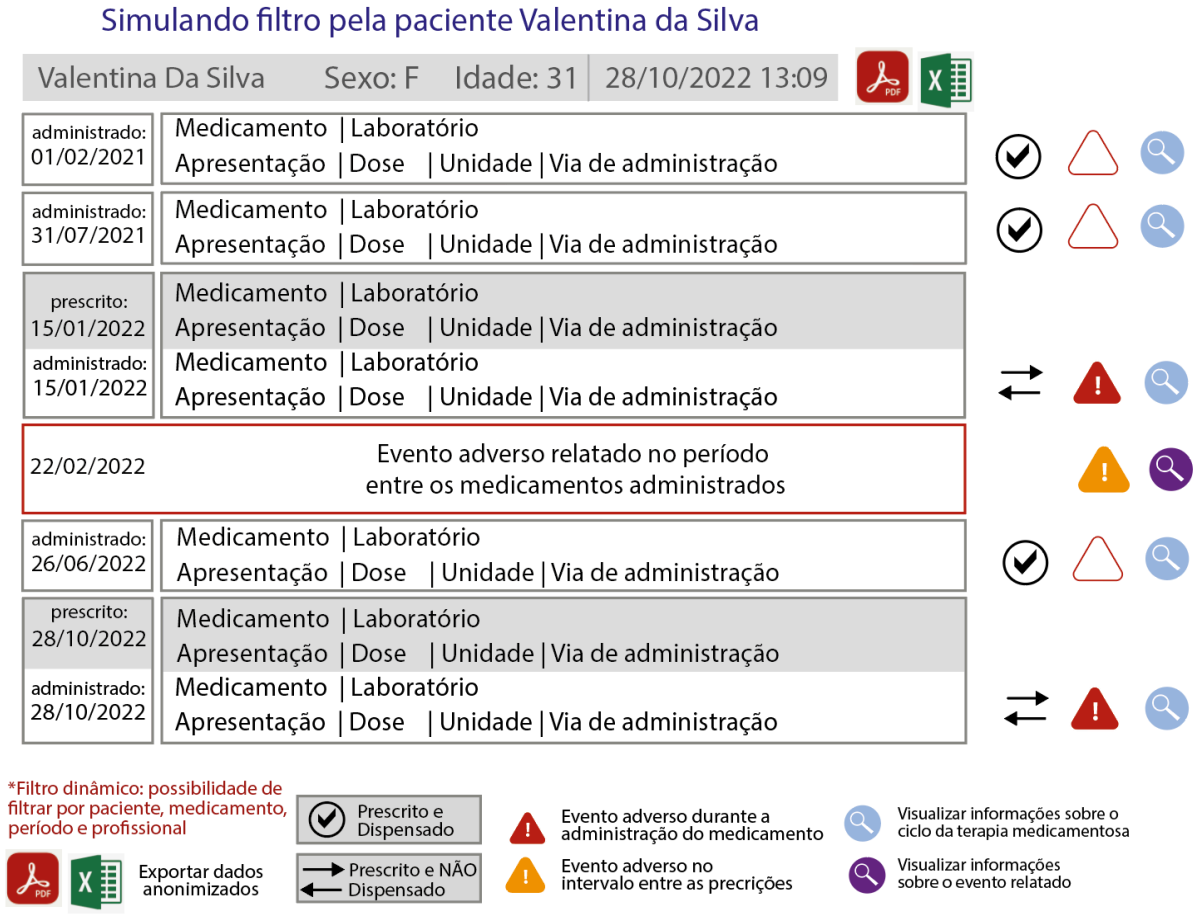
ID	Id do paciente	Nome do paciente	Registro Hospitalar	Nome do emitente	Data e Hora	Medicamento	Intercambialidade
0	2	Valentina da Silva	5675430	Dr. Derek Christopher Shepherd	03/08/2022 - 10:31:51	Biologico 2	
1	1	Miguel da Silva	2345678	Dr. Derek Christopher Shepherd	03/08/2022 - 10:33:29	Biologico 2	
2	1	Miguel da Silva	2345678	Dr. Derek Christopher Shepherd	03/08/2022 - 10:37:30	Biologico 1	
3	1	Miguel da Silva	2345678	Dr. Derek Christopher Shepherd	03/08/2022 - 10:59:12	Biologico 4	Aguardando dispensação
4	2	Valentina da Silva	5675430	Dr. Derek Christopher Shepherd	03/08/2022 - 11:00:22	Biologico Cinco	
5	2	Valentina da Silva	5675430	Dr. Derek Christopher Shepherd	03/08/2022 - 11:03:22	Biologico Biossimilar azulado	
6	1	Miguel da Silva	2345678	Dr. Derek Christopher Shepherd	24/10/2022 - 13:38:15	Biologico 1	Aguardando dispensação
7	4	Michel Teló	1234567	Dr. Derek Christopher Shepherd	25/10/2022 - 09:05:08	Biologico 1	
8	1	Miguel da Silva	2345678	Dr. Derek Christopher Shepherd	01/11/2022 - 07:53:02	Biologico 1	Aguardando dispensação
9	3	Larissa de Macedo Machado	4467839	Dr. Derek Christopher Shepherd	01/11/2022 - 07:53:41	Biologico 1	

Elaborado pela autora (2022).

A evolução tecnológica oportuniza explorar filtros dinâmicos que permitem associações momentâneas que, ao serem executadas pelo sistema, apresentam um relatório direcionado pelos parâmetros selecionados. Assim, as regras de filtragem podem explorar diferentes exibições, direcionadas pelo nome do paciente, registro hospitalar, informações sobre o medicamento ou período de prescrição-dispensação-administração do biofármaco.

Neste contexto, a tela do protótipo estático para acesso aos dados de intercambialidade, desenvolvida ao longo das reuniões com os integrantes do Comitê de Especialistas, simula o filtro por paciente e propõe a estratégia para visualizar seu histórico de medicamentos, os momentos de substituição dos biofármacos, com rápida visualização do medicamento prescrito e do medicamento efetivamente dispensado e administrado, conforme apresenta a Figura 34.

Figura 34 - Tela do protótipo estático para acesso aos dados sobre intercambialidade, simula filtro por paciente



Elaborado pela autora (2022).

A oportunidade de visualizar a incidência de substituição associadas ou não a eventos adversos podem colaborar no monitoramento e vai ao encontro da relevante visão do GPBio que destaca a dificuldade de rastreabilidade e monitoramento do uso do medicamento no contexto de múltiplas trocas, entre produtos biológicos e biossimilares (BRASIL, 2018a).

Importante ferramente para a vigilância no pós-comercialização, a rastreabilidade dos medicamentos é parte essencial da boa prestação de cuidados de saúde e pode identificar relevantes alterações no processo de fabricação (KLEIN, STOLK; 2018).

As evoluções tecnologias, exploradas ao longo dos anos, diminuíram o risco de danos aos pacientes causados pela dispensação e administração de medicamentos errados (como a verificação eletrônica à beira leito), além de terem simplificado o gerenciamento do estoque, reduzido o desperdício (por meio do

controle da data de validade) e agilizado o recall de lotes (por meio do número do lote) (KLEIN, STOLK; 2018).

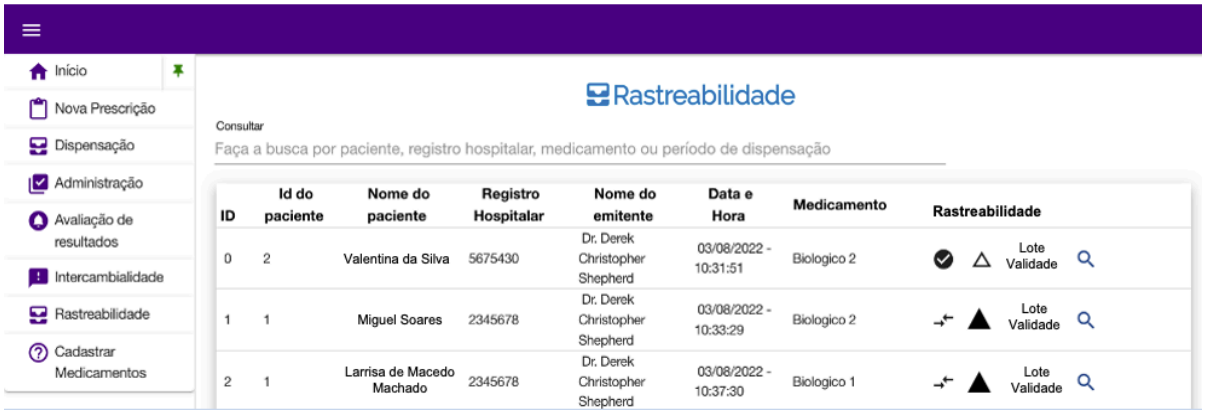
Com a esperada expansão do mercado de biossimilares, explorar os processos envolvidos na rotina pode contribuir com informações relevantes relacionados ao número do lote e aos eventos adversos associados.

A constatação de problemas pode resultar em recalls, conforme previsto pelo Código de Defesa do Consumidor. No contexto dos medicamentos, a Resolução nº 625 versa sobre a obrigatoriedade de as empresas detentoras de registros de medicamento atuar ao identificar “hipótese de indícios suficientes ou comprovação de desvio de qualidade que representem risco, agravo ou consequência à saúde” (BRASIL, 2022b, p. 1).

A referida resolução reforça a responsabilidade do titular do registro “pela manutenção da qualidade, segurança e eficácia dos produtos até o consumidor final, a fim de evitar riscos e efeitos adversos à saúde”, além da imediata retirada do lote do medicamento do mercado e a obrigatoriedade de disseminar mensagem de alerta aos consumidores, em diferentes meios de comunicação (mediante prazos e condições pré-estabelecidas pela Anvisa) (BRASIL, 2022b, p. 1). A rápida identificação dos usuários do lote suspeito pode contribuir para o monitoramento dos pacientes que fizeram uso do produto/lote mencionado.

Com a perspectiva de agilizar a identificação dos usuários de medicamento de um lote específico, com ou sem associação com a intercambialidade ou eventos adversos, foi desenvolvida a tela do protótipo estático para acesso aos dados de rastreabilidade, conforme apresenta a Figura 35.

Figura 35 - Tela do protótipo de software para acesso aos dados sobre rastreabilidade



Elaborado pela autora (2022).

A análise retrospectiva soma-se aos benefícios dos filtros dinâmicos e favorecem a identificação de potenciais preocupações de segurança – como alto índice de eventos em um determinado lote – e contribui para o monitoramento dos efeitos da utilização de novos medicamentos. Ações preventivas que estimulam a identificação da causa raiz e contribuem tanto para o monitoramento dos efeitos da utilização dos medicamentos quanto acompanhar decisões de registro e incorporação de novos fármacos.

Nesta estratégia, a tela do protótipo estático para acesso aos dados de rastreabilidade, desenvolvida ao longo das reuniões com os integrantes do Comitê de Especialistas, simula o filtro por paciente e propõe visualizar o histórico com o lote e a validade do medicamento administrado, indicando os momentos de substituição dos biofármacos e os possíveis eventos adversos, conforme apresenta a Figura 36.

Figura 36 - Tela do protótipo estático para acesso aos dados sobre rastreabilidade, simula filtro por paciente

Elaborado pela autora (2022).

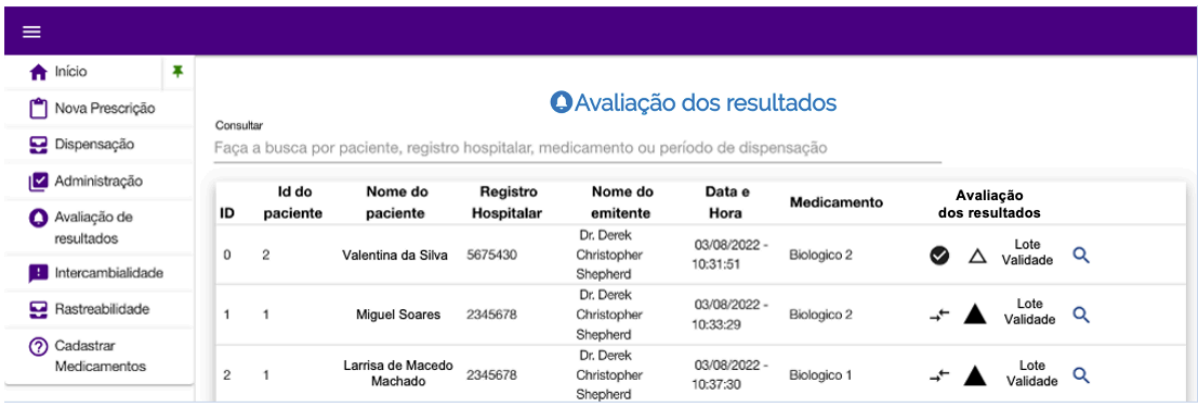
No contexto dos produtos biológicos “é de particular importância que o número do lote, além do nome distinto do produto (por exemplo, nomes de marca ou nome do fabricante), seja relatado” para acompanhar a pós-comercialização, em função do complexo processo de fabricação que pode resultar em variabilidade entre produtos de diferentes fabricantes com a mesma substância ativa (KLEIN, STOLK; 2018, p. 2).

Tido como um dos princípios fundamentais da informática em saúde, os benefícios de reúso dos dados coletados com um propósito para alcançar objetivos secundários são essenciais para nortear processos e mapear ações.

Respaldado por padrões de terminologia, classificações, conceitos e mapeamento das relações, o reúso dos dados reduz e simplifica a carga de se coletar o mesmo dado duas vezes, além de favorecer a automação entre os diversos sistemas de saúde e dessa forma “reduz os custos do cuidado com a saúde e melhora a qualidade e a disponibilidade dos dados” (ABNT, 2015b, p. 6).

Assim, a tela do protótipo de software para acesso aos dados de avaliação dos resultados sintetiza a estratégia para visualizar substituição associada com as informações de lote e validade dos medicamentos administrados, além de indicar a presença de eventos adversos, conforme apresentada na Figura 37.

Figura 37 - Tela do protótipo de software para acesso aos dados sobre avaliação dos resultados



Elaborado pela autora (2022).

Importante estratégia, é orientada por padrões que possibilitam monitorar o ciclo da terapia medicamentosa, sendo pautada por dados coletados ao longo da

utilização dos medicamentos, com a expectativa de indicar pontos de atenção para reforçar as informações sobre segurança, em benefício da saúde da população.

A disponibilização de produtos biológicos de diferentes laboratórios implica em importantes questões que podem limitar a capacidade dos sistemas de farmacovigilância rastrear produtos biológicos específicos (SAGI; COHEN; WOOLLETT, 2017).

Nesse sentido, relevantes pesquisadores analisaram relatórios de segurança responsáveis pela vigilância pós-comercialização de três biossimilares que juntos representavam cerca de 350 milhões de pacientes-dia/tratamento, em todo mundo. Seus estudos destacaram a relevância de se adicionarem códigos identificadores de biológicos e biossimilares ao lote dos biofármacos para, assim, contribuir fortemente com a farmacovigilância (SAGI; COHEN; WOOLLETT, 2017).

Diante desse cenário, diferentes ações estão em progresso, tanto na União Europeia quanto nos EUA, com a expectativa de melhorar a segurança do paciente e os relatórios de eventos adversos, reduzir erros de medicação, contribuir para a eficácia dos recalls e, assim, cooperar para fortalecer os dados para farmacovigilância (SAGI; COHEN; WOOLLETT, 2017).

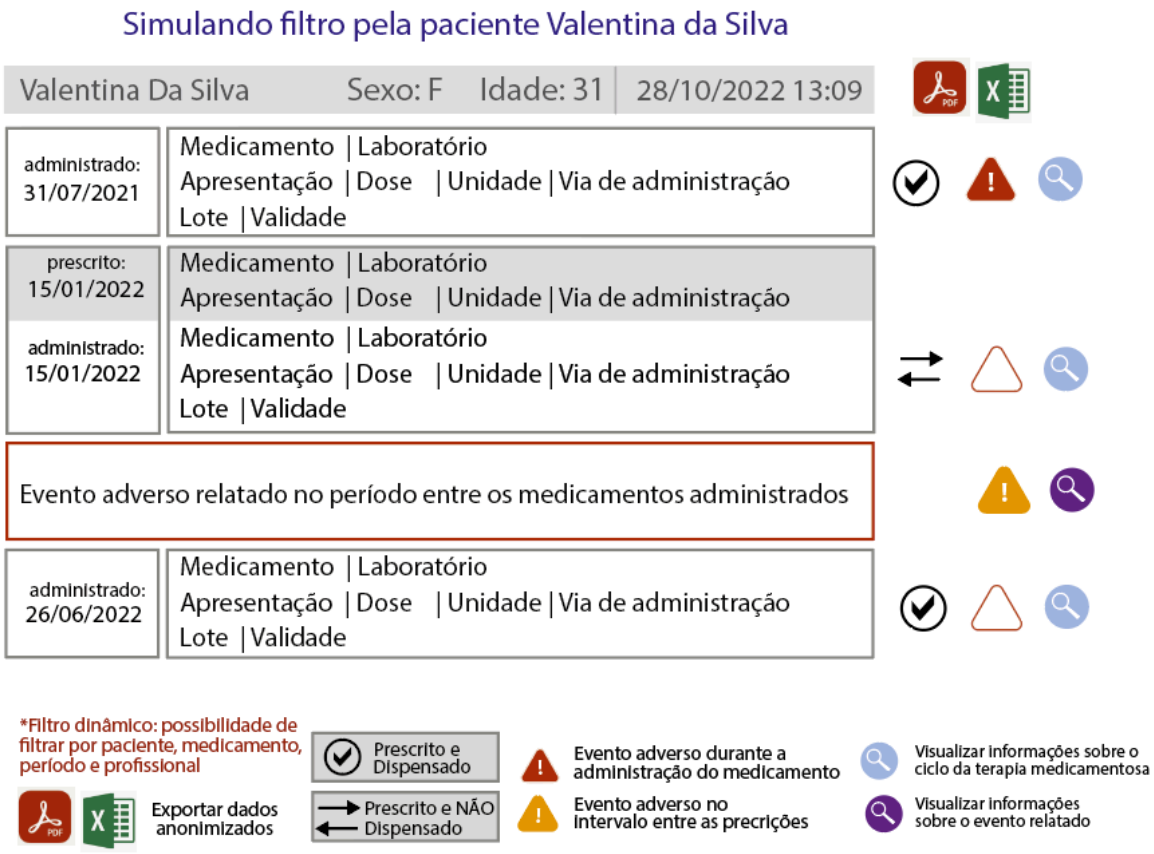
Os dados coletados ao longo do tempo, reunidos de forma adequada, podem responder a questões de pesquisa não previstas na aprovação inicial, apoiar o desenvolvimento de rótulos de medicamento e otimizar o uso pelos profissionais de saúde e ainda reunir dados sobre eventos raros, impossíveis de serem identificados antes da aprovação do medicamento (SAGI; COHEN; WOOLLETT, 2017).

É importante destacar que o processo de uso dos medicamentos é cíclico e recorrente, permeado por uma equipe profissional diversificada, com uma considerável rotatividade, que sinalizam para a necessidade de acesso ao histórico de saúde da população. Em especial no contexto de doentes crônicos, com suas particularidades e limitações.

Neste contexto, a tela do protótipo estático para acesso aos dados de avaliação dos resultados, desenvolvida ao longo das reuniões com os integrantes do Comitê de Especialistas, simula o filtro por paciente e indica os eventos relevantes – associados à administração do medicamento e identificados no intervalo entre as prescrições –, além de apresentar informações sobre substituição associada com as

informações de lote e validade dos medicamentos administrados, conforme apresenta a Figura 38.

Figura 38 - Tela do protótipo estático para acesso aos dados da avaliação dos resultados, simula filtro por paciente



Elaborado pela autora (2022).

Além disso, o mapeamento das necessidades, permeado por padrões de terminologia, favorece a troca de experiências, oportuniza a maximização dos recursos, contribui para a transposição dos obstáculos à implantação de melhorias nos sistemas de prescrição eletrônica e acompanhamento da evolução mundial, bem como oportunizam o avanço na transformação da farmacovigilância, permeada por padrões internacionais consistentes que favorecem a troca de informações de maneira confiável e oportuna.

Mapeamentos[21] bem estruturados, pautados por diretrizes de boas práticas e definidos com excelência, suportam diferentes processos – com infraestrutura

[21] Refere-se ao estabelecimento da comparabilidade semântica entre recursos terminológicos e incluem terminologias, classificações e outros sistemas de códigos (ABNT, 2015b).

específica, atrelada aos benefícios, requisitos e custos de desenvolvimento/manutenção – e podem contribuir para decisões, nas diferentes esferas da saúde, ao oportunizar estatísticas, rastreamento histórico e favorecer a continuidade dos dados (ABNT, 2015b).

Convenções de nomenclatura são uma necessidade já identificada para rastrear produtos biológicos. Nesse sentido, o FDA rompeu as convenções da DCI e passou a exigir (inclusive de maneira retroativa) um sufixo de quatro letras para criar um código próprio no país, capaz de garantir a correta identificação do produto, em especial nos contextos de mesmo medicamento com vários laboratórios (SAGI; COHEN; WOOLLETT, 2017).

Explorar terminologias para coletar dados relacionados ao cuidado ao paciente oportuniza o uso secundário dos dados para: relatório; monitoramento do uso dos recursos; mensuração da qualidade e segurança; fornecimento de uma base de pesquisa para a medicina baseada em evidências, entre outros; e otimização das ações da vigilância na saúde pública (ABNT, 2015b). Ações que reverberam para os desafios enfrentados nas cadeias de fornecimento de medicamentos, inclusive os falsificados (SAGI; COHEN; WOOLLETT, 2017).

Neste contexto, a oportunidade de exportar dados anonimizados – com informações sobre intercambialidade e rastreabilidade – podem contribuir com os Relatórios Periódicos de Avaliação Benefício-Risco (RPBR). Instituídos pela Instrução Normativa nº 63, os relatórios reúnem informações para avaliar o perfil de segurança dos produtos comercializados e abranger a análise da relação risco-benefício do produto, além de importantes informações de segurança, como eventos adversos (BRASIL, 2020e).

Sob responsabilidade do Detentor de Registro de Medicamento (DRM), a instrução normativa estabelece que a periodicidade dos RPBR é determinada pela Anvisa, com períodos e prazos associados ao uso clínico aprovado inicialmente e reforça que o descumprimento constitui infração sanitária (BRASIL, 2020e).

A oportunidade de exportar dados sobre intercambialidade e rastreabilidade, pautados em padrões, pode colaborar, ainda, com boletins e relatórios de farmacovigilância e contribuir para prover informações em benefício da política de saúde da população.

Nesse sentido, explorar a flexibilidade das interfaces de programação de aplicações, do inglês, *Application Programming Interface* (API), pode definir protocolos seguros que favorecem a troca de dados entre duas aplicações, a partir de um conjunto de informações pré-estabelecidas e com as devidas restrições de acesso. Além disso, possibilita o fortalecimento da segurança com *tokens* de autenticação, assinaturas e criptografia TLS (*Transport Layer Security*) para limitar acesso e minimizar ameaças à segurança (IBM CLOUD EDUCATION, 2020; SOMMERVILLE, 2019).

Assim, a abstração de elementos favorecido pelas APIs oportunizam que sistemas como o VigiMed realizem uma busca ativa em sistemas de prescrição eletrônica – com a prévia estruturação dos dados a serem compartilhados – à procura de informações relevantes (como RAM raras, ausência/redução do efeito esperado, análise dos RPBR, entre outras), para extrapolar as barreiras da comunicação e contribuir nos processos de decisão.

Intensamente exploradas nas últimas décadas, as APIs atuam como uma camada intermediária para processar a transferência de dados entre sistemas parceiros, no qual o VigiMed realiza uma solicitação com o conjunto de dados pré-determinado e a API processa e recupera a informação disponível nos sistemas de prescrição eletrônica, conforme apresenta a Figura 39.

Figura 39 - Fluxo de informação no qual VigiMed realiza uma solicitação (via API) a sistemas de prescrição eletrônica para visualizar efetividade do tratamento e eventos adversos

Elaborado pela autora (2022).

Sabe-se que “um terço dos problemas de segurança identificados no período pós comercialização são adicionados à seção de advertências e precauções do rótulo”, aludido como o segundo nível de gravidade mais alto (LAVERTU *et al.*, 2021, p. 1). Nesse sentido, inovações contribuem para enfrentar os desafios e complementar as informações obtidas nos ensaios clínicos realizados ao longo da fase de desenvolvimento dos medicamentos, melhorar a detecção de RAM e as decisões regulatórias (LAVERTU *et al.*, 2021).

Durante a pandemia da COVID-19, múltiplas autorizações de uso emergencial foram concedidas a medicamentos (sob forte atuação da farmacovigilância) e reforçam a importância do monitoramento pós-comercialização para a segurança do

paciente (LAVERTU *et al.*, 2021). Notável atuação que coaduna com relevantes conceitos de dados do mundo real, do inglês, *Real-World Data*, (RWD), e evidências do mundo real, do inglês, *Real-World Evidence*, (RWE), seja para indicar sinais de suporte para expansão do rótulo, seja para fortalecer estudos pós-comercialização (LAVERTU *et al.*, 2021).

Explorar o potencial de dados do mundo real, coletados ao longo da rotina de atendimento clínico e de todas as atividades que geram dados relacionados ao processo de decisão e aprovação regulatória é uma realidade mundial (LAVERTU *et al.*, 2021). Os benefícios das evidências de mundo real podem comprovar uma necessidade médica não atendida ou até mesmo reforçar demanda acerca de revisão do rótulo (LAVERTU *et al.*, 2021).

A farmacovigilância caminha ao encontro das inovações para enfrentar o desafio de complementar os ensaios clínicos, melhorar a sensibilidade e especificidade para detectar RAM, maximizar os benefícios e refinar os processos da coleta de dados do mundo real e contribuir com evidências do mundo real (LAVERTU *et al.*, 2021).

Ao longo dos anos, a perspectiva da informática biomédica – enraizada em metodologias de base tecnológica – contribui para estabelecer “métodos e processos para geração, armazenamento, recuperação, uso, gerenciamento e compartilhamento de dados, informações e conhecimentos”, sobre a saúde humana, para uma abordagem coerente, tanto relacionada a cuidados de saúde quanto no contexto dos dados coletados (KULIKOWSKI, 2021; BRASIL, 2020f; BENINGER; IBARA, 2016; KULIKOWSKI *et al.*, 2012, p. 2).

É importante destacar o contexto humano e social que o prisma da informática biomédica confere às soluções apresentadas, ao aplicar as práticas científicas, tecnológicas e de saúde, “por reconhecer que as pessoas se beneficiam das informações” (KULIKOWSKI, 2021; KULIKOWSKI *et al.*, 2012). Assim, profissionais dessa área devem estar envolvidos ao longo do processo de desenvolvimento e serem protagonistas das soluções, empoderados reiteradamente para atuarem como gestores de sua atividade e saúde.

Usuários, cidadãos, profissionais de saúde e gestores devem participar ativamente para priorizarem iniciativas e explorarem modelos que favoreçam a cocriação de soluções de melhorias (identificadas com base nas necessidades dos

usuários e comunidades), além de favorecerem o “engajamento dos usuários às melhores práticas e aos tratamentos” (BRASIL, 2020f, p. 62).

Lacunas referente à curva de aprendizado precisam ser identificadas bem como as necessidades de investimentos para desenvolver, implementar e oportunizar a manutenção aos sistemas de informação, fundamentais para consolidar a Saúde Digital. Relevantes estratégias que vão ao encontro de tendências mundiais tal como o Plano de Ação – da OMS e do MS – para estimular o monitoramento, viabilizar a interconectividade e consolidar a Saúde Digital (BRASIL, 2020f).

A construção dos protótipos (estático e de software) foi embasada pela literatura e organizações que estabelecem padrões internacionais, norteada pelas orientações das agências reguladoras (nacional e internacionais), agregando visão, dores e desafios enfrentados pelos integrantes dos Comitês (Especialistas e Avaliadores). Cumpre esclarecer que os protótipos estático e de software se complementaram para atender a diferentes estratégias de aproximação com os integrantes dos referidos comitês.

A oportunidade de aplicar um questionário de avaliação do protótipo de software, dentro dos parâmetros “muito insatisfatório, insatisfatório, neutro, satisfatório, excelente e prefiro não responder” possibilitou aproximar da visão dos integrantes do Comitê de Avaliadores quanto aos aspectos técnicos e gerais. Outrossim, foi disponibilizado um campo para sugestões ou demais apontamentos.

Neste contexto, 36 integrantes do Comitê de Avaliadores responderam à avaliação do protótipo de software, realizada por meio da ferramenta REDCap, e pode-se identificar que nenhum parâmetro foi registrado como muito insatisfatório, insatisfatório ou prefiro não responder e, majoritariamente, os integrantes do Comitê de Avaliadores mencionaram que tanto os aspectos técnicos, relacionados à finalidade do protótipo e execução correta das ações, quanto os aspectos gerais, associados à usabilidade, contemplavam parâmetros satisfatórios e excelentes, conforme apresenta a Tabela 1.

Tabela 1 - Resultado da avaliação do protótipo de software, realizada pelo Comitê de Avaliadores (n=36). Ribeirão Preto – SP (2022).

Protótipo de Software	Muito Insatisfatório		Insatisfatório		Neutro		Satisfatório		Excelente		Prefiro não resp	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
ASPECTOS TÉCNICOS												
O protótipo propõe-se a fazer o que é apropriado?							6	16,6	30	83,4		
O protótipo faz o que é proposto de forma correta?							3	8,4	33	91,6		
O protótipo é preciso nos resultados apresentados?							5	13,8	31	86,2		
ASPECTOS GERAIS												
É fácil aprender a usar, operar e controlar o protótipo?					1	2,8	2	5,6	33	91,6		
O aspecto visual do design gráfico é agradável?							4	11,2	32	88,8		
No geral, o protótipo permite uma boa navegação?					1	2,8	5	13,8	30	83,4		

Adaptado de Nielsen, 1993.
Elaborado pela autora.

Vale destacar que a representatividade da amostra não probabilística favoreceu dinamismo e oportunizou riqueza de informações, entretanto, a finitude da amostra intencional confere uma representatividade limitada às relações estabelecidas via rede de contato.

Em síntese, para favorecer o ecossistema de inovação, é fundamental que os avanços da biotecnologia sejam amparados pela forte evolução tecnológica e guiados tanto pelos gestores e profissionais de saúde, quanto pelos usuários e cidadãos, para que todas as janelas de oportunidade sejam exploradas via relevantes atualizações do sistema de informação em saúde.

Como limitação do estudo, pode-se dizer que o maior número de integrantes nos Comitês, de Especialistas e Avaliadores, com o perfil de Agência Reguladora, poderia ampliar as contribuições no universo do estudo. A oportunidade de abranger a participação de integrantes do Sul e Norte também possibilitaria aproximação das dores e desafios enfrentados pela população essas regiões, em especial no contexto de um país de dimensões continentais como o Brasil.

Cumpre esclarecer sobre possíveis limitações relacionadas aos investimentos de horas de programação necessários para desenvolver, implantar, dar manutenção e treinar os usuários acerca do novo sistema, sendo, portanto, imprescindível a adequação da infraestrutura tecnológica.

Considerações Finais

O presente estudo almejou apresentar transformações que visem à cooperação com a coleta de dados para o monitoramento dos biológicos e biossimilares e assim incentivar a adoção de estratégias para identificar os desvios de qualidade e minimizar os eventuais danos dos biofármacos. Consequentemente, teve como objetivo reforçar as diretrizes estabelecidas pelas agências reguladoras, contribuir com a segurança do paciente ao qualificar as informações levantadasm além de reforçar a relevância de seguir padrões de terminologia para contribuir com a farmacovigilância.

O envolvimento dos atores associados ao longo da jornada do medicamento – agência reguladora, indústrias do setor farmacêutico, profissionais de saúde e usuários de biológico e biossimilar – possibilitou enriquecer o presente estudo a partir de suas experiências e pontos de vista, ensejando, assim, a inserção de perspectivas não previstas pela literatura.

Cumpre esclarecer que este estudo tem o intuito de gerar conhecimentos para aplicação prática, tendo como motivação cooperar para a qualificação das informações relativas à farmacovigilância dos medicamentos biológicos e biossimilares, sobretudo, para o acompanhamento pós-mercado dos usuários de biofármacos destinados a doenças inflamatórias imunomediadas.

Há décadas, o aparecimento dos medicamentos biológicos demonstrou o seu valor como tecnologia da sáude e, com a queda das patentes, abriu o caminho para os biossimilares. Apesar do incessante desafio de demonstrar igual perfil de segurança para assim conquistar e estabelecer seu lugar no mercado, os biossimilares possuem potencial de gerar um grande impacto na acessibilidade e disponibilidade de biofármacos em todos os mercados.

Vale salientar que, com os investimentos em parcerias, o Brasil vem minimizando a ausência de tradição em biotecnologia de saúde para ampliar a nacionalização da tecnologia e favorecer a oferta de biofármacos com moléculas mais complexas, como os biossimilares. Entretanto, as preocupações sobre as trocas de medicamentos biológicos e biossimilares é um importante debate atual que ressalta a relevância de acompanhamento pós-mercado dos biofármacos.

As lacunas para o monitoramento, a intercambialidade e a rastreabilidade dos medicamentos biológicos e medicamentos biossimilares podem ser sanadas com os dados coletados ao longo da prescrição-dispensação-administração dos

medicamentos e dessa forma fortalecer trocas de informações confiáveis e oportunas, relacionadas ao medicamento e ao paciente, de maneira a embasar as ações da farmacovigilância e assim fortalecer as movimentações no âmbito da segurança do paciente.

A aproximação entre o pesquisador e as pessoas implicadas na situação investigada proporcionou identificar componentes indispensáveis para efetivar as ações que visam ao monitoramento pós-comercialização ao longo da jornada do paciente em uso de medicamento biológico e biossimilar

Ademais, as informações suscitas no presente estudo contribuem em diferentes aspectos dessa complexa estrutura: com a indústria farmacêutica e o rigoroso processo de desenvolvimento de medicamento biológico; com a agência reguladora e os trâmites de acompanhamento pós-comercialização; com os profissionais de saúde, em especial o prescritor, ao oportunizar o histórico de saúde do paciente; e, principalmente, com a qualidade de vida do usuário de biológico e biossimilar.

Esforços no contexto de políticas públicas relacionadas à intercambialidade e monitorização dos biofármacos são estratégias imprescindíveis para contribuir com a incorporação dos biossimilares, em especial em um país com consideráveis dimensões, com a expectativa de fortalecer a utilização em âmbito nacional.

O presente estudo teve como finalidade ainda desenvolver um protótipo que tenciona contribuições ao sistema de saúde – público e privado – ao colaborar com boas práticas para que o monitoramento dos biofármacos seja permeado por parâmetros de mensuração que colaborem para a devida compreensão dos riscos e assim favorecer ações que contribuam com a segurança do paciente.

Depreende-se ainda que os avanços das indústrias farmacêuticas e da biotecnologia precisam caminhar na trilha dos padrões de terminologia, assistidos pela tecnologia e amparados pelos profissionais de informática biomédica, para que a qualificação das informações minimize as limitações dos estudos de vida real e propiciem que a farmacovigilância contribua na avaliação da segurança e efetividade dos medicamentos.

Referências

AMERICAN MEDICAL INFORMATICS ASSOCIATION (AMIA). **What is Biomedical and Health Informatics?** American medical informatics association, 2011. Disponível em: https://amia.org/about-amia/why-informatics/informatics-research-and-practice. Acesso em: 27 jul. 2022.

ARONSON, J. K. Artificial Intelligence in Pharmacovigilance: An Introduction to Terms, Concepts, Applications, and Limitations. **Drug Safety,** v. 45, p. 407–418, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s40264-022-01156-5. Acesso em: 27 jul. 2022.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS (ABNT). **ABNT CEE-78**: Informática em saúde: Princípios de mapeamento entre sistemas terminológicos. Rio de Janeiro: ABNT, 2015b.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS (ABNT). **ABNT Norma ISO/TS 19256**: Informática em saúde: Requisitos para sistemas de dicionário de produtos medicinais para assistência à saúde. Rio de Janeiro: ABNT, 2019b.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS (ABNT). **ABNT NBR ISO 11239**: Informática em saúde: Identificação de produtos medicinais – Elementos e estruturas de dados para a identificação unívoca e intercâmbio de informação regulada sobre formas farmacêuticas, unidades de apresentação, vias de administração e embalagens. Rio de Janeiro: ABNT, 2019a.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS (ABNT). **ABNT NBR ISO 9000**: Sistemas de gestão da qualidade: fundamentos e vocabulário. Rio de Janeiro: ABNT, 2015a.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS (ABNT). **ABNT Norma ISO/TR 20831**: Informática em saúde: Conceitos de gestão farmacoteraupêutica e definições. Rio de Janeiro: ABNT, 2020.

AZEVEDO, V. F. Estamos preparados para prescrever biossimilares? **Revista Brasileira de Reumatologia,** v. 50, n. 3, 2010. Disponível em: https://doi.org/10.1590/ S0482-50042010000300002. Acesso em: 3 nov. 2022.

BALDISSERA, A. Pesquisa-ação: uma metodologia do “conhecer” e do “agir” coletivo. **Sociedade em Debate,** Pelotas, v. 7, n. 2, p. 5-25, ago. 2001. Disponível em: https://revistas.ucpel.edu.br/rsd/article/view/570/510. Acesso em: 23 mar. 2022.

BALL, R.; PAN, G. D. Artificial Intelligence” for Pharmacovigilance: Ready for Prime Time? **Drug Safety,** v. 45, p. 429–438, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s40264-022-01157-4. Acesso em: 27 jul. 2022.

BARBOSA L. D., SANTOS P. R. A. dos. Prescrição eletrônica para a segurança na terapia medicamentosa: uma revisão integrativa. **Revista Eletrônica Acervo Saúde,** v. 13, p. 10, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.25248/reas.e8714.2021. Acesso em: 21 jun. 2022.

BEAL, A. **Gestão estratégica da informação**: como transformar a informação e a tecnologia da informação em fatores de crescimento e alto desempenho nas organizações. São Paulo: Atlas, 2004.

BELINCANTA, M. *et al.* Queixas técnicas submetidas ao Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária. **Revista Eletrônica de Enfermagem,** v. 20, 2018. Disponível em: 10.5216/ree.v20.49337. Acesso em: 2 nov. 2022.

BENINGER, P.; IBARA, M. A. Pharmacovigilance and Biomedical Informatics: A Model for Future Development. **Clinical Therapeutics,** v. 38, n. 12, p. 2514-2525, 2016. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.11.006. Acesso em: 5 nov. 2022.

BIOSIM. **Guía de medicamentos biosimilares para médicos.** 2020. Disponível em: http://www.biosim.es/documentos/Guia-de-Medicamentos-Biosimilares-para-Medicos.pdf. Acesso em: 27 jun. 2022.

BIRKNER, S. **The meddra and whodrug dictionaries: what are they and how are they used?** 2022. Disponível em: https://www.evidentiq.com/resources/the-meddra-and-whodrug-dictionaries-what-are-they-and-how-are-they-used/. Acesso em: 21 mar. 2022.

BOCCIA, R. *et al.* Can biosimilars help achieve the goals of US health care reform? **Cancer Management and Research,** v. 9, p. 197-205, 2017. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5459961/. Acesso em: 23 fev. 2019.

BRASIL. **Lei nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973**. Dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, e dá outras providências. 1973. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l5991.htm. Acesso em: 26 jun. 2022.

BRASIL. **Lei nº 7.498, de 25 de junho 1986**. Dispõe sobre a regulamentação do exercício da enfermagem e dá outras providências. 1987. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l7498.htm. Acesso em: 22 jun. 2022

BRASIL. **Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999.** Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária e dá outras providências. Presidência da república. 1999b. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/LEIS/L9782.htm. Acesso em: 17 mar. 2022.

BRASIL. **Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999**. Altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. 1999a. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9787.htm. Acesso em: 17 mar. 2022.

BRASIL. **Lei nº 12.550, de 15 de dezembro de 2011**. Autoriza o Poder Executivo a criar a empresa pública denominada Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares - EBSERH; acrescenta dispositivos ao Decreto-Lei nº 2.848, de 7 de dezembro de 1940 - Código Penal; e dá outras providências. 2011. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2011/Lei/L12550.htm. Acesso em: 17 fev. 2019.

BRASIL. **Lei nº 13.021, de 8 de agosto de 2014**. Dispõe sobre o exercício e a fiscalização das atividades farmacêuticas. 2014b. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2014/lei/l13021.htm. Acesso em: 22 mar. 2022.

BRASIL. **Lei nº 13.410, de 28 de dezembro de 2016**. Altera a Lei nº 11.903, de 14 de janeiro de 2009 para dispor sobre o Sistema Nacional de Controle de Medicamentos. 2016. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2015-2018/2016/lei/l13410.htm. Acesso em: 17 fev. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Gerência de Vigilância e Monitoramento em Serviços de Saúde. **Assistência segura**: uma reflexão teórica aplicada à prática. Brasília, DF: ANVISA. 2017a. Disponível em: https://www.saude.go.gov.br/images/imagens_migradas/upload/arquivos/2017-09/2017-anvisa---caderno-1---assistencia-segura---uma-reflexao-teorica-aplicada-a-pratica.pdf. Acesso em: 25 out. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia de farmacovigilância - ANVISA**: ANEXO III - Plano de Farmacovigilância e Plano de Minimização de Risco (PFV/PMR). Brasília, DF: ANVISA, 2009. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/monitoramento/farmacovigilancia/outras-publicacoes/guia-para-elaboracao-do-plano-de-farmacovigilancia-e-do-plano-de-minimizacao-de-risco.pdf. Acesso em: 31 mar. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Guia de vigilância epidemiológica**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2007a. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_epidemiologica_7ed.pdf. Acesso em: 21 abr. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Instruções para a criação de arquivos XML ICH E2B (R2 e R3)**. 2020a. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/anvisa-convoca-detentores-de-registro-de-medicamentos/instrucoes_vigimedempresas_configuracaoxml-e2b_v1-0.pdf. Acesso em: 22 jun. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Medicamentos**: conceitos e definições. 2020c. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acessoainformacao/perguntasfrequentes/medicamentos/conceitos-e-definicoes. Acesso em: 23 mar. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Nota de esclarecimento nº 003/2017/GPBIO/GGMED/ANVISA - Revisada**. Intercambialidade e substituição de produtos registrados pela via de desenvolvimento por comparabilidade ("biossimilares") e o produto biológico comparador. 2018a. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao/medicamentos/produtos-biologicos/documentos-orientativos-e-guias/nota-de-esclarecimento-003-de-2017-medicamentos-biologicos.pdf/view. Acesso em: 21 fev. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Protocolo de segurança na prescrição, uso e administração de medicamentos.** Protocolo coordenado pelo Ministério da Saúde e ANVISA em parceria com FIOCRUZ e FHEMIG. 2013. Disponível em: https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/wp-content/uploads/2020/01/protoc_identificacaoPaciente.pdf. Acesso em: 21 jun. 2022

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução - RDC nº 16, de 2 de março de 2007**. Aprova regulamento técnico para medicamentos genéricos. 2007c. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2007/rdc0016_02_03_2007.html. Acesso em: 28 mar. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução - RDC nº 55, de 16 de dezembro de 2010**. Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências. 2010a. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_55_2010_COMP .pdf/bb86b1c8-d410-4a51-a9df-a61e165b9618. Acesso em: 16 fev. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução - RDC nº 67, de 08 de outubro de 2007**. Boas práticas de manipulação de preparações magistrais e oficinais para uso humano em farmácias. 2007b. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2007/rdc0067_08_10_2007.html. Acesso em: 16 mar. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução - RDC nº 406, de 22 de julho de 2020.** Boas Práticas de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamento de uso humano, e dá outras providências. Brasília, DF. 2020d. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_55_2010_COMP.pdf/bb86b1c8-d410-4a51-a9df-a61e165b9618. Acesso em: 16 fev. 2019.

BRASIL. Ministério da saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução - RDC nº 625, de 9 de março de 2022.** Dispõe sobre os requisitos mínimos relativos à obrigatoriedade, por parte das empresas detentoras de registros de medicamentos, de comunicação da implementação da ação de recolhimento de medicamentos às autoridades sanitárias competentes e aos consumidores, em hipótese de indícios suficientes ou comprovação de desvio de qualidade que representem risco, agravo ou consequência à saúde, bem como por ocasião de cancelamento de registro relacionado à segurança e eficácia. Brasília, DF. 2022b. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6407711/RDC_625_2022_.pdf/3413d4ad-5043-4920-bb8e-5391a0a360e8. Acesso em: 4 nov. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Oswaldo Cruz. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Documento de referência para o Programa Nacional de Segurança do Paciente**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2014a. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/documento_referencia_programa_nacional_seguranca.pdf. Acesso em: 22 jul. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde. **Terminologia de medicamentos**. 2018b. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/educacaoepesquisa/proadi/arquivos/3168json-file-1. Acesso em: 1 nov. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos **Cartilha para a promoção do uso racional de medicamentos**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2015. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cartilha_promocao_uso_racional_medicamentos.pdf. Acesso em: 26 jun. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretária de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Política Nacional de Gestão de Tecnologia de Saúde**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2010b. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_gestao_tecnologias_saude.pdf. Acesso em: 26 mar. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretária de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Psoríaca**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2021. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2021/20210217_relatorio_pcdt_artrite_psoriaca_cp05.pdf. Acesso em: 4 nov. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunizações e Doenças Transmissíveis. **Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação**. 4. ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2020b. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicações/manual_vigilancia_epidemiologica_eventos_vacinacao_4ed.pdf. Acesso em: 22 de jun. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Executiva. Departamento de informática do SUS. **Estratégia de Saúde Digital para o Brasil 2020-2029**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2020f. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/estrategia_saude_digital_Brasil.pdf. Acesso: 10 nov. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Serviço Nacional de Saúde. **Despacho nº 13.382, 12 de outubro de 2012**. Determina que a prescrição de medicamentos, para dispensa em regime de ambulatório pelas farmácias hospitalares, é obrigatoriamente realizada através de sistemas de prescrição eletrônica. 2012. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068150/033-D_Desp_13382_2012.pdf. Acesso em: 21 mar. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Sistema Nacional de Gestão da Assistência Farmacêutica**. [2022a]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/assistencia-farmaceutica-no-sus/horus. Acesso em: 1 nov. 2022.

CAMILO, C. O.; SILVA, J. C. **Mineração de Dados:** Conceitos, Tarefas, Métodos e Ferramentas. Instituto de Informática. Universidade Federal de Goiás. ago. 2009. Disponível em: https://rozero.webcindario.com/disciplinas/fbmg/dm/RT-INF_001-09.pdf. Acesso em: 26 mar. 2019.

CARPUCHO, H. C. Monitoramento e Avaliação Farmacoterapêutica: o medicamento fez efeito? Qual? In: ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Uso Racional de Medicamentos**: fundamentação em condutas terapêuticas e nos macroprocessos da Assistência Farmacêutica. Brasília, v. 1, 2016. Disponível em: https://www.paho.org/bra.../index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=serie-uso-racional-medicamentos-284&alias=1548-monitoramento-e-avaliacao-farmacoterapeutica-o-medicamento-fez-efeito-qual-8&Itemid=965. Acesso em: 16 fev. 2019.

CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM (COFEN). **Resolução COFEN nº 564.** Aprova o novo Código de Ética dos Profissionais de Enfermagem. Disponível em: https://portal.coren-sp.gov.br/codigo-de-etica-dos-profissionais-de-enfermagem/. Acesso em: 23 jun. 2022.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA (CFF). **Resolução nº 357 de 20 de abril de 2001.** Ementa: Aprova o regulamento técnico das Boas Práticas de Farmácia. 2001. Disponível em: https://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucoes/357.pdf. Acesso em: 22 mar. 2022.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA (CFM). **Despacho – SJ nº 347/2009.** Ago, 2009. Disponível em: https://sistemas.cfm.org.br/normas/arquivos/despachos/BR/2009/347_2009.pdf. Acesso em: 16 mar. 2022.

CONSELHO REGIONAL DE ENFERMAGEM DE SÃO PAULO (COREN-SP). **Uso seguro de medicamentos:** guia para preparo, administração e monitoramento / Conselho Regional de Enfermagem de São Paulo. – São Paulo: COREN-SP, 2017. Disponível em: https://portal.coren-sp.gov.br/sites/default/files/uso-seguro-medicamentos.pdf. Acesso em: 23 jun. 2022.

CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DE SÃO PAULO (CRF-SP). **Manual de orientação ao farmacêutico: aspectos legais da dispensação.** 2017. Disponível em: http://www.crfsp.org.br/documentos/materiaistecnicos/Aspectos_Legais_da_Dispensacao.pdf. Acesso em: 22 jun. 2022.

DAVIS, B. **Biosimilars and Pharmacovigilance**: 5 Key Challenges. 2016. Disponível em: https://pharma.elsevier.com/pharmacovigilance/biosimilars-and-pharmacovigilance-5-key-challenges/. Acesso em: 16 fev. 2019.

DENDASCK, C. V. A pesquisa-ação e as suas contribuições para a ciência metodológica: aspectos gerais. **Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento,** v. 11, p. 118-135, 2021. Disponível em: https://www.nucleodoconhecimento.com.br/educacao/a-ciencia-metodologica. Acesso em: 23 mar. 2022.

DESHPANDE, C. **What is Angular?**: architecture, features, and advantages. 2022. Disponível em: https://www.simplilearn.com/tutorials/angular-tutorial/what-is-angular. Acesso em: 24 out. 2022.

DESLAURIERS, J.P. **Recherche qualitative:** guide pratique. Québec (Ca): McGrawHill Éditeurs, 1991.

DIAS, M. F. *et al.* Fontes de Notificação em Farmacovigilância. **Fármacos & Medicamentos**, São Paulo, v. 6, n. 34, p. 12-20, 2005. Disponível em: https://docplayer.com.br/10661813-Fontes-de-notificacao-em-farmacovigilancia-murilo-freitas-dias-nair-ramos-de-souza-milena-oliveira-bittencourt-e-marcia-santos-nogueira.html. Acesso em: 22 fev. 2019.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). **Biosimilar in the EU** - Information guide for healthcare professionals. 2019. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_en.pdf. Acesso em: 30 jun. 2022.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). **Biosimilar medicines:** overview. 2022a. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/biosimilar-medicines-overview. Acesso em: 27 jul. 2022.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). **Glossary of regulary terms**. 2022b. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/about-us/about-website/glossary/name_az/I. Acesso em: 22 jul. 2022.

FERREIRA, M. M.; ALVES, F. S.; JACOBINA, F. M. B. O profissional de enfermagem e a administração segura de medicamentos. **Revista Enfermagem Contemporânea,** v. 3, n. 1, p. 61-69, jun. 2014. Disponível em: https://doi.org/10.17267/2317-3378rec.v3i1.208. Acesso em: 23 jun. 2022.

GADD, C. S. *et al.* Domains, tasks, and knowledge for health informatics practice: results of a practice analysis. **Journal of American Medical Informatics Association,** v. 27, n. 6, p. 845–852, jun. 2020. Disponível em: 10.1093/jamia/ocaa018. Acesso em: 27 jul. 2022.

GENERICS AND BIOSIMILARS INITIATIVE (GABI). **Biosimilars approved in Europe.** 2021. Disponível em: https://www.gabionline.net/biosimilars/general/ biosimilars- approved-in-europe. Acesso em: 27 jul. 2022.

GERHARDT; T. E.; SILVEIRA, D. T. **Métodos de pesquisa** / [organizado por] coordenado pela Universidade Aberta do Brasil – UAB/UFRGS e pelo Curso de Graduação Tecnológica – Planejamento e Gestão para o Desenvolvimento Rural da SEAD/UFRGS. – Porto Alegre: Editora da UFRGS. 2009. Disponível em: http://www.ufrgs.br/cursopgdr/downloadsSerie/derad005.pdf. Acesso em: 24 abr. 2017.

GHERGHESCU I.; DELGADO-CHARRO MB. The Biosimilar Landscape: An Overview of Regulatory Approvals by the EMA and FDA. **Pharmaceutics,** v. 13, n. 1, dec. 2020. Disponível em: 10.3390/pharmaceutics13010048. Acesso em: 1 jul. 2022.

GIL, A. C. **Como elaborar projetos de pesquisa.** 4. ed. São Paulo: Atlas. 2002.

GIL, A. C. **Como elaborar projetos de pesquisa.** 7. ed. São Paulo: Atlas. 2022.

HARRIS. P. A. *et al.* Research electronic data capture (REDCap) – A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support, **Journal of Biomedical Informatics,** p. 377–381, 2009. Disponível em: 10.1016/j.jbi.2008.08.010. Acesso em: 23 out. 2022.

HAUBEN, M. Artificial intelligence in pharmacovigilance: Do we need explainability? **Wiley Online Library,** p. 1-6, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.1002/pds.5501. Acesso em: 27 jul. 2022.

HEALTH LEVEL 7 (HL7). **Implementation Guide:** Pharmacy. 2022. Disponível em: http://www.hl7.org/implement/standards/product_brief.cfm?product_id=514. Acesso em: 25 out. 2022.

IBM CLOUD EDUCATION. **Application Programming Interface.** 2020. Disponível em: https://www.ibm.com/cloud/learn/api. Acesso em: 5 nov. 2022.
INGRASCIOTTA, Y. *et al.* Safety of Biologics, Including Biosimilars: Perspectives on Current Status and Future Direction. **DrugSafety**, v. 41, n. 11, p. 1013-1022, 2018. Disponível em: 10.1007/s40264-018-0684-9. Acesso em: 22 mar. 2022.

INTERATIVA *In*: DICIO, **Dicionário Online de Português**. Porto: 7Graus. 2022. Disponível em: https://www.dicio.com.br/interativa/. Acesso em: 28 out. 2022.

INSTITUTE FOR HEALTHCARE INFORMATICS (IMS). **Delivering on the Potential of Biosimilar Medicines**: The Role of Functioning Competitive Markets. 2016. Disponível em: https://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2016/03/IMS-Institute-Biosimilar-Report-March-2016-FINAL.pdf. Acesso em: 16 fev. 2019.

INSTITUTO PARA PRÁTICAS SEGURAS NO USO DE MEDICAMENTOS (ISMP). **Promoção do uso seguro de medicamentos biológicos**, v. 9, n. 5, set. 2020. Disponível em: https://www.ismp-brasil.org/site/wp-content/uploads/2020/09/Boletim-ISMP-Brasil-Medicamentos-Biologicos.pdf. Acesso em: 22 jun. 2022.

INTEGRATING THE HEALTHCARE ENTERPRISE (IHE). **IHE Pharmacy.** 2011. Disponível em: https://www.ihe.net/ihe_domains/pharmacy/. Acesso em: 25 out. 2022.

INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION/TECHNICAL COMMITTEES (ISO/TC). **ISO/TC: 215** - Health informatics. 1998. Disponível em: https://www.iso.org/committee/54960.html. Acesso em: 24 out. 2022.

KARAMPOLA, M. I.; EMMANOUILIDES, C. E. Pharmacovigilance for Biosimilars. **Journal of Pharmacovigilance,** v. 4, n. 1, 2016. Disponível em: https://www.omicsonline.org/open-access/pharmacovigilance-for-biosimilars-2329-6887-1000196.pdf. Acesso em: 16 fev. 2019.

KAWANO, D. F. *et al.* Acidentes com os medicamentos: como minimizá-los?. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas [online],** v. 42, n. 4, 2006. Disponível em: https://doi.org/10.1590/S1516-93322006000400003. Acesso em: 1 nov. 2022

KLEIN, K.; STOLK, P. Desafios e Oportunidades para a Rastreabilidade de Produtos Medicinais (Biológicos). **Drug Safety,** v. 41, p. 911-918, 2018. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s40264-018-0678-7. Acesso em: 4 nov. 2022.

KYRIOPOULOS; J.; TSIANTOU; V. The role of health economics in public healthplanning. **J. Biomed. Clin. Res.,** Bulgaria, v. 3, n. 2, p. 88-92, 2010.

KUEK, A.; HAZLEMAN, B. L.; ÖSTÖR, A. J. K. Immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs) and biologic therapy: a medical revolution. **Postgraduate Medical Journal,** v. 83, p. 251-260, 2007. Disponível em: 10.1136/pgmj.2006.052688. Acesso em: 28 out. 2022.

KULIKOWSKI, C. A. *et al.* AMIA Board white paper: definition of biomedical informatics and specification of core competencies for graduate education in the discipline. **Journal of the America Medicine Informatics Association,** v. 19, n. 6, p. 931-938, nov.-dec. 2012. Disponível em: 10.1136/amiajnl-2012-001053. Acesso em: 3 jun. 2022.

KULIKOWSKI, C. A. Pandemics: Historically Slow “Learning Curve” Leading to Biomedical Informatics and Vaccine Breakthroughs. **Yearbook of Medical**

Informatics, v. 30, n. 01, p. 290-301, 2021. Disponível em: 10.1055/s-0041-1726482. Acesso em: 11 nov. 2022.

LANDI, C. **Entendendo os biossimilares.** Fundação Oswaldo Cruz. Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos. 2020. Disponível em: https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/noticias/1744-entendendo-os-biossimilares. Acesso em: 3 nov. 2022.

LAUDON, K. C.; LAUDON, J. P. **Sistemas de informação com a internet**. 4. ed. Rio de Janeiro: LTC, 1999.

LAVERTU, A. *et al.* A New Era in Pharmacovigilance: Toward Real-World Data and Digital Monitoring. **Clinical Pharmacology & Therapeutics,** v. 109, p. 1197-1202, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1002/cpt.2172. Acesso em: 5 nov. 2022.

LEDÓN N., LAGE A. **MEDICC Review**, v. 19, n. 4, p. 9-14, 2017. Disponível em: https://www.scielosp.org/article/ssm/content/raw/?resource_ssm_path=/media/assets/medicc/v19n4/1555-7960-medicc-19-04-0009.pdf. Acesso em: 23 fev. 2019.

LI, E.; RAMANAM, S.; GREEN, L. Pharmacist Substitution of Biological Products: Issues and Considerations. **Journal of Managed Care Specialty Pharmacy,** v. 21, p. 532-539, 2015. Disponível em: 10.18553/jmcp.2015.21.7.532. Acesso em: 27 jun. 2022.

LIANG, L. *et al.* Artificial Intelligence-Based Pharmacovigilance in the Setting of Limited Resources. **Drug Safety,** v. 45, p. 511–519, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s40264-022-01170-7. Acesso em: 27 jul. 2022.

LIMA, L. M. T. R. Farmacopeia Brasileira e ANVISA: uma simbiose necessária. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, São Paulo, v. 8 n. 4, p. 4-7, 2017. Disponível em: http://www.sbrafh.org.br/rbfhss/public/artigos/2017270804_editorial_BR.pdf. Acesso em: 23 fev. 2019.

MASIC, I.; MIHALAS, G. **Contributions to the History of medical informatics**. National and University library of Bosnia and Herzegovina, Sarajevo. 2014. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Izet-Masic/publication/297702825_Contributions_to_the_History_of_Medical_Informatics_-_selected_chapters/links/56e1000a08ae979addf1042c/Contributions-to-the-History-of-Medical-Informatics-selected-chapters.pdf. Acesso em: 27 jul. 2022.

MCCAMISH, M.; WOOLLETT, G. Worldwide experience with biosimilar development. **Tylor & Francis Group. mAbs**, v. 3, n. 2, p. 209-217, 2011. Disponível em: 10.4161/mabs.3.2.15005. Acesso em: 29 jun. 2022.

MINAYO, M. C. S. **O desafio do conhecimento** – Pesquisa qualitativa em saúde. 9. ed. São Paulo: Hucitec. 2006.

MONTEIRO, C. F. S. *et al.* Pesquisa-ação: contribuição para prática investigativa do enfermeiro. **Revista Gaúcha de Enfermagem,** v. 31, n. 1, p. 167-174, 2010.

Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/rgenf/v31n1/a23v31n1.pdf. Acesso em: 24 abr. 2017.

MWAMWITWA, K. W. *et al.* Effectiveness of a structured stimulated spontaneous safety monitoring of medicines reporting program in strengthening pharmacovigilance system in Tanzania. **Scientific Repeports**, v. 12, n. 16131, sep. 2022. Disponível em: 10.1038/s41598-022-19884-0. Acesso em: 31 out. 2022.

NASCIMENTO, M. A.; FREITAS, K.; OLIVEIRA, C. G. S. Erros na administração de medicamentos na prática assistencial da equipe de enfermagem: uma revisão sistemática. **Caderno de Graduação - Ciências Biológicas e da Saúde**, v. 3, n. 3, p. 241-256, 2016. Disponível em: https://periodicos.set.edu.br/cadernobiologicas/article/view/3533. Acesso em: 3 nov. 2022.

NIELSEN, J. **Usability Engieering**. Morgan Kaufmann Publishers Inc.: San Francisco, 1993.

NUNES, A. R. A. **Medicamentos biológicos:** situação actual e prespectivas futuras. Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias e Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde. Lisboa, 2014. Disponível em: https://recil.ensinolusofona.pt/bitstream/10437/5278/1/Trabalho%20Monografico%20Final-%20Ana%20Rita%20Nunes%2020081098.pdf. Acesso em: 24 fev. 2019.

NUNES, D. R. B.; GUERRA, L. T. B.; CORREA, C. Design Thinking como Metodologia para Definição da Interface Gráfica de Usuário. In: ENCONTRO NACIONAL DE COMPUTAÇÃO DOS INSTITUTOS FEDERAIS (ENCOMPIF), 2020, Evento Online. **Anais [...].** Porto Alegre: Sociedade Brasileira de Computação. p. 5-8, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.5753/encompif.2020.11059. Acesso em: 22 out. 2022.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Monitorização da segurança de medicamentos**: diretrizes para criação e funcionamento de um Centro de Farmacovigilância. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2005a. 28p. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/seguranca.pdf. Acesso em: 28 jun. 2022.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Departamento de Medicamentos Essenciais e Outros Medicamentos. **A importância da Farmacovigilância**: Monitorização da Segurança dos Medicamentos. Brasília, DF, 2005b. 48p. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/importancia.pdf. Acesso em: 26 jun. 2022.

OSORIO-DE-CASTRO, C. G. S; PEPE, V. L. E. **Prescrição de Medicamentos**. Escola Nacional De Saúde Pública Sergio Arouca (ENSP). 2. ed. 2011. Disponível em: http://www.ensp.fiocruz.br/portal-ensp/judicializacao/pdfs/516.pdf. Acesso em: 16 mar. 2022.

OSTROWSKI, S. *et al.* User friendly Elearning Platform: a case study of a design thinking approach use. International Conference; MIDI'15. **Proceedings of Multimedia, Interaction, Design and Innovation,** n. 19, p. 1-8, jun. 2015. Disponível em: https://doi.org/10.1145/2814464.2814483. Acesso em: 22 out. 2022.

PATIENT SAFETY NETWORK. **Agency for Healthcare Research and Quality.** 2022. Disponível em: https://psnet.ahrq.gov/glossary-0. Acesso em: 31 out. 2022.

PFIZER. **Medicamentos Biológicos e Biossimilares.** 2014. Disponível em: https://mail.google.com/mail/u/0/#inbox?projector=1. Acesso em: 15 fev. 2019.

PIOLA, S. F., VIANNA, S. M. **Economia da Saúde**: conceitos e contribuição para a gestão da saúde. 3. ed. Brasília: IPEA, 2002.

POLIT, C. T; BECK, D. F. **Fundamentos de Pesquisa em Enfermagem:** métodos, avaliações e utilização. 7. ed. Porto Alegre: Editora Artmed, 2011.

PORTELA, M. D. C. C. *et al.* Biologicals and biosimilars: safety issues in Europe. **Expert Opinion on Biological Therapy,** v. 17, n. 7, p. 871-877, 2017a. Disponível em: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14712598.2017.1330409?journalCode=iebt20. Acesso em: 23 fev. 2019.

PORTELA, M. C. C. *et al.* Biologicals and biosimilars: Gaps in the pharmacovigilance system in Portugal. **Acta Medica Portugues,** v. 30, n. 3, p. 205-212, 2017b. Disponível em: https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/8079. Acesso em: 23 fev. 2019.

PRADO, C.; PERES, H. H. C.; LEITE M. M. J. **Tecnologia da informação e comunicação em enfermagem.** São Paulo: Editora Atheneu; 2011.

PRESSMAN, R. S; MAXIM, B. R. **Engenharia de Software:** Uma Abordagem Profissional. 8. ed. São Paulo: Amgh, 2016.

PRIVATO, M. B.; MARTINEZ, L. L.; SCHMIDT, C. Biofármacos no Brasil: uma revisão do processo de regulamentação. **Revista Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo**, São Paulo, v. 65, jan-dez. 2020. Disponível em: https://doi.org/10.26432/1809-3019.2020.65.009. Acesso em: 3 nov. 2022.

REIS, A. T. *et al.* A escuta atenta: reflexões para a enfermagem no uso do método história de vida. **Revista Mineira de Enfermagem**, v. 16, n. 4, p. 617-622, out.-dez. 2012. Disponível em: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-667726. Acesso em: 8 jul. 2022.

REZENDE, D. A. **Planejamento estratégico para organizações públicas e privadas**: guia prático para elaboração do projeto de plano de negócios. Rio de Janeiro: Brasport, 2008.

SAGI, S.; COHEN, H. P.; WOOLLETT, G.R. Pharmacovigilance of Biologics in a Multisource Environment. **Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy,** v. 23, n. 12, p. 1294-1254, 2017. Disponível em: https://doi.org/10.18553/jmcp.2017.23.12.1249. Acesso em: 6 nov. 2022.

SALERMO, M. S.; MATSUMOTO, C.; FARRAZ, I. **Biofármacos no Brasil:** características, importância e delineamento de políticas públicas para seu desenvolvimento. Instituto de Pesquisa Aplicada. 2018. Disponível em: http://repositorio.ipea.gov.br/bitstream/11058/8522/1/TD_2398.pdf. Acesso em: 2 nov. 2022.

SCHEINBERG, M. A. *et al.* Parceria para o desenvolvimento produtivo com produtos biossimilares: perspectivas de acesso a produtos biológicos no mercado brasileiro. **Einstein,** São Paulo, v. 16, n. 3, 2018. Disponível em: doi.org/10.1590/S1679-45082018RW4175. Acesso em: 22 out. 2022.

SCHULZE-KOOPS, H.; SKAPENKO, A. Biosimilars in rheumatology: A review of the evidence and their place in the treatment algorithm. **Rheumatology**, v. 56, n. 4, p. 30-48, 2017. Disponível em: https://academic.oup.com/rheumatology/article/56/suppl_4/iv30/4097921. Acesso em: 23 fev. 2019.

SILBERSCHATZ, A.; KORTH, H. F.; SUDARSHAN, S. **Sistema de banco de dados**. 6. ed. São Paulo: Editora campus, 2020.

SILVA, A. K. A.; CORREIA, A. E. G. C.; LIMA, I. F. O conhecimento e as tecnologias na sociedade da informação. **Revista Interamericana de Bibliotecología**, v. 33, n. 1, p. 213–239, 2010. Disponível em: http://www.scielo.org.co/pdf/rib/v33n1/v33n1a09.pdf. Acesso em: 6 jan. 2018.

SILVA, E. L. **Metodologia da pesquisa e elaboração de dissertação.** 4. ed. Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, 2005. 138p. Disponível em: https://tccbiblio.paginas.ufsc.br/files/2010/09/024_Metodologia_de_pesquisa_e_elaboracao_de_teses_e_dissertacoes1.pdf. Acesso em: 22 fev. 2019.

SILVA, J. C. *et al.* Pesquisa-ação: concepções e aplicabilidade nos estudos em Enfermagem. **Revista Brasileira de Enfermagem**, Brasília, v. 64, n. 3, p. 592-595, maio-jun. 2011. Dispoível em: https://doi.org/10.1590/S0034-71672011000300026. Acesso em: 8 jul. 2022.

SIMIONI, C. A. C.; BARANAUSKAS, M. C. C. **Pesquisa Qualitativa em Sistemas de Informação.** Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Computação. Fevereiro, 2003. Disponível em: https://ic.unicamp.br/~reltech/2003/03-02.pdf. Acesso em: 5 jul. 2022.

SNOMED CT. **SNOMED Internacional. 2022**. Disponível em: https://www.snomed.org/. Acesso em: 1 nov. 2022.

SOLEDADE JUNIOR, M. P. *et al*. Experimenting with design thinking in requirements refinement for a learning management system. In: SIMPÓSIO BRASILEIRO DE

SISTEMAS DE INFORMAÇÃO (SBSI), 2013, João Pessoa. **Anais [...].** Porto Alegre: Sociedade Brasileira de Computação, p.182-193, 2013. Disponível em: 10.5753/sbsi.2013.5686. Acesso em: 22 out. 2022.

SOMMERVILLE, I. **Engenharia de software**. 9. ed. Tradução: Kalinka Oliveira e Ivan Bosbic. São Paulo: Person, 2012.

SOMMERVILLE, I. **Engineering Software Products**: an introduction to modern software engineering. Hoboken, NJ: Pearson, 2019.

SOUSA, A. T. E; ANDRADE, L. G. Erros identificados na dispensação de medicamentosno ambiente hospitalar. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, São Paulo, v. 7, n. 10, out. 2021. Disponível em: doi.org/10.51891/rease.v7i10.3146. Acesso em: 27 jun. 2022.

SOUSA, L. A. O.; ARRAIS, P. S. D. Prevalência e características dos eventos adversos a medicamentos no Brasil. **Caderno de Saúde Pública**, v. 34, n. 4, 2018. Disponível em: https://doi.org/10.1590/0102-311X00040017. Acesso em: 3 nov. 2022.

STAIR, R. M; REYNOLDS, G. W. **Princípios de Sistemas de Informação**. 11. ed. São Paulo: Trilha, 2015.

STANFORD UNIVERSITY D. SCHOOL. **An Introduction to Design Thinking *PROCESS GUIDE*.** 2010. Disponível em: https://s3-eu-west-1.amazonaws.com/ih-materials/uploads/Introduction-to-design-thinking.pdf. Acesso em: 22 out. 2022.

STICKDORN, M.; SCHNEIDER, J. **Isto é Design Thinking de Serviços**: Fundamentos, Ferramentas, Casos. São Paulo: Editora Bookman, 2014.

THE UPPSALA MONITORING Centre (UMC). **Communicating benefits and risks of medicines.** 2017. Disponível em: https://who-umc.org/pharmacovigilance-communications/. Acesso em: 22 fev. 2019.

THE UPPSALA MONITORING Centre (UMC). **Uppsala Reports**: Covering the World of pharmacovigilance. 2021. Disponível em: https://uppsalareports.org/articles/who-programme-member-update-march-2021/. Acesso em: 27 abr. 2021.

THE UPPSALA MONITORING Centre (UMC). 2022a. **VigiBase:** WHO's global database signalling harm and pointing to safer use. Disponível em: https://who-umc.org/vigibase/vigibase-who-s-global-database/. Acesso em: 22 jun. 2022.

THE UPPSALA MONITORING Centre (UMC). **A mine of information on potential safety risks.** May 2022b. Disponível em: https://who-umc.org/pv-products/vigiflow/#. Acesso em: 16 mar. 2022.

THE UPPSALA MONITORING Centre (UMC). **Uppsala Reports**: The year in review. February 2022c. Disponível em: https://who-umc.org/media/02jbjwxe/umc-annual-report-2020-2021.pdf. Acesso em: 13 mar. 2022.

THE UPPSALA MONITORING Centre (UMC). **The WHO Programme for International Drug Monitoring.** 2022d. Disponível em: https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/regulation-and-safety/pharmacovigilance/health-professionals-info/pidm. Acesso em: 28 out. 2022.

THIOLLENT, M. **Metodologia da pesquisa-ação**. 14. ed. São Paulo: Cortez, 2009.

UNITED STATES. Food & Drug Administration (FDA). Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Center for Drug Evaluation and Research (CDER). **Demonstration of comparability of Human biological products, including therapeutic biotechnology-derived products**. 1996. Disponível em: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/demonstration-comparability-human-biological-products-including-therapeutic-biotechnology-derived. Acesso em: 30 jun. 2022.

UNITED STATES. Food & Drug Administration (FDA). Center for Drug Evaluation and Research. **Guidance for industry**: scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product. 2015. Disponível em: www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm291128.pdf. Acesso em: 30 jun. 2022.

UNITED STATES. Food & Drug Administration (FDA). Center for Drug Evaluation and Research. Center for Biologics Evaluation and Research. **Nonproprietary naming of biological products**: guidance for industry. 2017. Disponível em: http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm459987.pdf. Acesso em: 16 fev. 2019.

UNITED STATES. Food & Drug Administration (FDA). **FDA's Biosimilar Action Plan (BAP)**: balancing action & competition. 2018a. Disponível em: https://www.fda.gov/media/114574/download. Acesso em: 1 jul. 2022.

UNITED STATES. Food & Drug Administration (FDA). **Training and continuing education**. 2018b. Disponível em: https://www.fda.gov/Training/. Acesso em: 15 fev. 2019.

VOGLER, M. *et al.* Electronic Reporting Systems in Pharmacovigilance: The Implementation of VigiFlow in Brazil. **Pharm Med**, v. 34, p. 327–334, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s40290-020-00349-6. Acesso em: 21 jun. 2022.

WHAT is Angular? 2022. Disponível em: https://angular.io/guide/what-is-angular. Acesso em: 24 out. 2022.

WHITE J., GOLDMAN J. Biosimilar and Follow-on Insulin: The Ins, Outs, and Interchangeability. **Journal of Pharmacy Technology**, v. 35, n. 1, p. 25-35, 2018. Disponível em: https://doi.org/10.1177/8755122518802268. Acesso em: 16 jun. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Quality control of biologicals produced by recombinant DNA techniques. **Bulletin of the World Health Organization,** v. 61, n. 6, p. 897-911, 1983. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2536243/pdf/bullwho00102-0013.pdf. Acesso em: 28 jun. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **The importance of pharmacovigilance.** Safety monitoring of medicinal products. Geneva: World Health Organization. 2002. Disponível em: https://www.who.int/publications/i/item/10665-42493. Acesso em: 16 jun. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **World alliance for patient safety.** 2005. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43072/9241592443.pdf. Acesso em: 22 jul. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Guidelines on procedures and data requirements for changes to approved biotherapeutic products**. Annex 3, TRS n. 1011. 2018. Disponível em: https://www.who.int/publications/m/item/approved-biotherapeutics-a3-trs-no-1011. Acesso em: 28 jun. 2022.

ZEINA, N. *et al.* Use of Biosimilar Medications in Oncology. **JCO Oncology Practice,** v. 18, n. 3, p. 177-186, march. 2022. Disponível em: 10.1200/OP.21.00771. Acesso em: 2 jul. 2022.

ZORKANY, B. E. *et al.* Biosimilars in rheumatology: recommendations for regulation and use in Middle Eastern countries. **Clinical Rheumatology,** v. 34, p. 1143-1152, may. 2018. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s10067-018-3982-9. Acesso em: 17 fev. 2019.

APÊNDICES

APÊNDICE A - Apresentação do projeto e convite para integrar ao Comitê de Especialistas

Universidade de São Paulo
Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto

Meu nome é Camila Santana Justo Cintra Sampaio, sou aluna de pós-graduação nível Doutorado, vinculada ao Programa de Pós-Graduação Enfermagem Fundamental da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (EERP/USP), sob orientação da Profª Drª Marta Cristiane Alves Pereira. Estou desenvolvendo o projeto de pesquisa intitulado Sistema de monitoramento de biossimilares: desenvolvimento e avaliação de protótipo, aprovado pelo CEP EERP sob o número 13012619.0.0000.5393.

O objetivo deste estudo é desenvolver um protótipo de aplicativo para farmacovigilância de produtos biossimilares, que sabemos serem bastante específicos e estão crescendo vertiginosamente no mercado mundial, incluindo o Brasil.

Como primeira etapa, contaremos com um comitê de especialistas que, por meio de reuniões *online*, de 20 a 30 minutos, irão contribuir na identificação de oportunidades de melhoria na coleta de informações sobre os produtos biossimilares e na identificação de lacunas para o monitoramento, intercambialidade e rastreabilidade deles, sob o olhar dos profissionais de saúde, gestores e agência reguladora.

Considerando sua expertise na área, venho convida-lo(a) a participar deste estudo como especialista. Caso possa integrar este grupo, agendaremos reunião *online* conforme sua disponibilidade e a mesma terá duração máxima de 30 minutos.

Agradecemos antecipadamente e nos colocamos a disposição.

Ms Camila Santana Justo Cintra Sampaio Profª Drª Marta Cristiane Alves Pereira

APÊNDICE B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para participação em pesquisa: Comitê de Especialistas

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)
PARA PARTICIPAÇÃO EM PESQUISA

TÍTULO DO ESTUDO:
Sistema de monitoramento de biossimilares: desenvolvimento e avaliação de protótipo

PESQUISADORES:
Camila Santana Justo Cintra Sampaio
Marta Cristiane Alves Pereira

O QUE É ESTE DOCUMENTO?
Você está sendo convidado(a) a participar do estudo que será realizado online, através da internet, e objetiva melhorar as informações de farmacovigilância de produtos biológicos e biossimilares. Este documento é chamado de "Termo de Consentimento Livre e Esclarecido" e explica este estudo e qual será a sua participação, caso você aceite o convite. Este documento também fala os possíveis riscos e benefícios se você quiser participar, além de dizer os seus direitos como participante de pesquisa. Após analisar as informações deste Termo de Consentimento e esclarecer todas as suas dúvidas, você terá o conhecimento necessário para tomar uma decisão sobre sua participação ou não neste estudo. Não tenha pressa para decidir.

POR QUE ESTE ESTUDO ESTÁ SENDO FEITO?
Sabendo da importância de informações de qualidade, das potencialidades das tecnologias de informação em saúde e da necessidade de informações especificas dos produtos biológicos/biossimilares, surgiu o interesse em desenvolver um módulo *web* direcionado a captar informações para a farmacovigilância dos medicamentos biológicos e biossimilares

O QUE ESTE ESTUDO QUER SABER?
Contribuir com informações de qualidade para a farmacovigilância de produtos biológicos e biossimilares.

O QUE ACONTECERÁ COMIGO DURANTE O ESTUDO?
Para o desenvolvimento da pesquisa, realizaremos de duas a três reuniões *online*, com uso da internet, por meio de uma sala virtual, sem necessidade de deslocamentos, com o objetivo de identificar as oportunidades de melhoria para a farmacovigilância de medicamentos biológicos e biossimilares. Lembramos que a sua identidade será guardada em segredo, não sendo revelada qualquer informação a seu respeito ou que possa identificar você publicamente. As reuniões *online* terão duração média de 40 minutos, será necessário acesso a internet durante todo o período e o acesso poderá ser realizado via computador ou via *smartphone*. O acesso a sala virtual será anônimo, mediante link recebido por *e-mail* após aceite.

HAVERÁ ALGUM RISCO OU DESCONFORTO SE EU PARTICIPAR DO ESTUDO?
Você poderá sentir-se desconfortável ou constrangido durante a entrevista não estruturada mas pode interromper a sua participação, caso queira, sem que isso lhe traga algum prejuízo.

HAVERÁ ALGUM BENEFÍCIO PARA MIM SE EU PARTICIPAR DO ESTUDO?
É possível que este estudo não traga benefícios diretos a você, mas acreditamos que os resultados desse estudo possam fornecer melhorias para a farmacovigilância.

QUAIS SÃO AS OUTRAS OPÇÕES SE EU NÃO PARTICIPAR DO ESTUDO?
A sua participação neste estudo é voluntária e não é obrigatória. Você pode aceitar participar do estudo e depois desistir a qualquer momento. Isto não resultará em nenhum prejuízo pessoal. Você também poderá pedir a qualquer momento que as suas informações sejam excluídas completamente deste estudo e que elas não sejam usadas para mais nada.

QUAIS SÃO OS MEUS DIREITOS SE EU QUISER PARTICIPAR DO ESTUDO?
Você tem direito a:
1) Receber as informações do estudo de forma clara;
2) Ter oportunidade de esclarecer todas as suas dúvidas;
3) Ter o tempo que for necessário para decidir se quer ou não participar do estudo;
4) Ter liberdade para recusar a participação no estudo, e isto não trará qualquer problema para você;
5) Ter liberdade para desistir e se retirar do estudo a qualquer momento;
6) Ter assistência a tudo o que for necessário se ocorrer algum dano por causa do estudo, de forma gratuita, pelo tempo que for preciso;
7) Ter direito a reclamar indenização se ocorrer algum dano por causa do estudo, por parte dos pesquisadores e das Instituições envolvidas;
8) Ter acesso aos resultados dos levantamentos realizados durante o estudo;
10) Ter respeitado o seu anonimato (confidencialidade);
11) Ter respeitada a sua vida privada (privacidade);
12) Receber uma via deste documento, assinada e rubricada em todas as páginas por você e pelo pesquisador;
13) Ter liberdade para não responder perguntas que incomodem você;

SE EU TIVER DÚVIDAS SOBRE OS MEUS DIREITOS OU QUISER FAZER UMA RECLAMAÇÃO, COM QUEM EU FALO?
Fale diretamente com o Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto. Este comitê é formado por pessoas que analisam a parte ética dos estudos e autorizam ele acontecer ou não. Você pode entrar em contato com este Comitê por telefone (16) 3315-9197 ou pessoalmente na Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto na Avenida Bandeirantes, 3900, Ribeirão Preto. O horário de atendimento é de 2ª a 6ª feira, em dias úteis, das 10h às 12h e das 14h às 16h.

ASPECTOS ÉTICOS
Este estudo segue a Resolução CNS 466 de 2012, do Conselho Nacional de Saúde, que define as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres

humanos. Esta Pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (CEP-EERP/USP), que tem como função proteger eticamente o participante de pesquisa.

SE EU TIVER DÚVIDAS SOBRE O ESTUDO, COM QUEM EU FALO?
Fale diretamente com o pesquisador responsável. As formas de contato estão abaixo:
Nome do pesquisador: Camila Santana Justo Cintra Sampaio
Formas de contato: Telefone|: (16) 98803-0121, *e-mail*: casampaio@usp.br, pessoalmente no Departamento de Pós-graduação em Enfermagem Fundamental – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto

Eu entendi o estudo. Tive a oportunidade de ler o Termo de Consentimento ou alguém leu para mim. Tive o tempo necessário para pensar, fazer perguntas e falar a respeito do estudo com outras pessoas. Autorizo a minha participação na pesquisa. Ao assinar este Termo de Consentimento, não abro mão de nenhum dos meus direitos. Este documento será assinado por mim e pelo pesquisador, sendo todas as páginas rubricadas por nós dois. Uma via ficará comigo, e outra com o pesquisador.

_____	___/___/_____	_____
Nome do participante	Data	Assinatura
Camila Santana Justo Cintra Sampaio	___/___/_____	_____
Nome do Pesquisador	Data	Assinatura

APÊNDICE C – Apresentação do projeto e convite para integrar ao Comitê de Avaliadores

Universidade de São Paulo
Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto

Meu nome é Camila Santana Justo Cintra Sampaio, sou aluna de pós-graduação nível Doutorado, vinculada ao Programa de Pós-Graduação Enfermagem Fundamental da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (EERP/USP), sob orientação da Profª Drª Marta Cristiane Alves Pereira. Estou desenvolvendo o projeto de pesquisa intitulado **Sistema de monitoramento de biossimilares: desenvolvimento e avaliação de protótipo**, aprovado pelo CEP EERP sob o número 13012619.0.0000.5393.

O objetivo deste estudo é desenvolver um protótipo para farmacovigilância de produtos biossimilares - que sabemos serem bastante específicos e estão crescendo vertiginosamente no mercado mundial, incluindo o Brasil - guiado pelas diretrizes preconizadas pela agência nacional e internacionais, e contribuir para a evolução da sustentação de informações que corroboram com a segurança do paciente e qualificação do cuidado.

O objetivo desta etapa é identificar oportunidades de melhoria no protótipo, sob o olhar dos profissionais de saúde, indústria farmacêutica, agência reguladora, profissionais de informática e usuário de produtos biológico/biossimilar.

Considerando sua expertise na área e/ou experiência pessoal, venho convida-lo(a) a participar deste estudo como avaliador. Sua participação consiste em acessar o protótipo, conhecer suas funcionalidades e, em seguida, responder ao questionário de avaliação. Sabe-se que o tempo necessário para essa avaliação é variável, mas **estima-se que você precisará de 20 (vinte) minutos.**

Gostaria que a entrega de sua avaliação ocorresse em até 15 (quinze) dias a partir da data de recebimento do e-mail.

Você não terá benefícios diretos por participar desse estudo e não receberá benefício econômico. Os desconfortos da sua participação estão relacionados com o tempo que deverá ser destinado para avaliação.

Agradecemos antecipadamente e nos colocamos a disposição.

Ms Camila Santana Justo Cintra Sampaio
Aluna de Pós-Graduação nível doutorado

Profª Drª Marta Cristiane Alves Pereira
Orientadora

APÊNDICE D - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para participação em pesquisa: Comitê de Avaliadores

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) PARA AVALIAÇÃO DO PROTÓTIPO

Título da Pesquisa: Sistema de monitoramento de biossimilares: desenvolvimento e avaliação de protótipo

Meu nome é Camila Santana Justo Cintra Sampaio, sou aluna de pós-graduação nível Doutorado, vinculadado ao Programa de Enfermagem Fundamental da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (EERP/USP), sob orientação da Profa Dra Marta Cristiane Alves Pereira da EERP/USP. Você está sendo convidado a participar do Comitê de Avaliadores que realizará a validação do protótipo do estudo.

O objetivo deste estudo é desenvolver um protótipo para a farmacovigilância de biossimilares, de acordo com as diretrizes preconizadas pela agência nacional e internacional, contribuindo assim para a evolução e sustentação de informações que fortalecem a segurança do paciente e qualificação do cuidado.

Sua participação ocorrerá na avaliação da funcionalidade e conteúdo do protótipo, para tanto, após anuência para participar do projeto, você terá acesso ao protótipo e ao questionário para a avaliação. Sabe-se que o tempo necessário para essa avaliação é variável, mas estima-se que você precisará de 20 (trinta) minutos para realizar sua avaliação.

Gostaria que a entrega de sua avaliação ocorresse em até 15 (quinze) dias a partir da data de recebimento deste.

Você não terá benefícios diretos por participar desse estudo como membro do Comitê de Avaliadores e não receberá benefício econômico. Os desconfortos da sua participação estão relacionados com o tempo que deverá ser destinado para avaliação do questionário.

Se desejar negar-se a participar, pode fazê-lo sem nenhum temor, pois isso não prejudicará seu relacionamento com a pesquisadora ou com a instituição a qual o estudo está vinculado. Adicionalmente, você tem direito à indenização caso ocorra dano decorrente de sua participação no estudo, por parte do pesquisador e da instituição envolvida nas diferentes fases da pesquisa. Você tem a liberdade de desistir de participar do Comitê em qualquer momento, retirando seu consentimento em qualquer fase do estudo. Além disso, sua identidade será mantida em sigilo. Você receberá um *e-mail* onde constam o telefone e o endereço eletrônico do pesquisador, podendo tirar suas dúvidas sobre a pesquisa e sobre a sua participação, a qualquer momento. Adicionalmente, informo o contato do Comitê de Ética em Pesquisa da Escola, o qual tem a finalidade de proteger eticamente os participantes das pesquisas.

_____	___/___/_____	_____
Nome do participante	Data	Assinatura
Camila Santana Justo Cintra Sampaio	___/___/_____	_____
Nome do Pesquisador	Data	Assinatura

APÊNDICE E – Formulário de avaliação do projeto

Questionário de avaliação do projeto: Sistema de monitoramento de biossimilares: desenvolvimento e avaliação de protótipo

Você concorda em participar do Comitê de Avaliação, por livre e espontânea vontade, e permite que as sugestões sejam utilizadas por Camila Santana Justo Cintra Sampaio para aprimorar o protótipo?

- (●) Sim, concordo em participar do Comitê de Avaliação
- ( ) Não, prefiro não participar do Comitê de Avaliação

Redefinir o valor

Cidade que atua no momento [ ]

Estado que atua no momento [ ]

Clique aqui para acessar o protótipo e em seguida, retorne nesta página para avaliar a adequação funcional (integridade funcional, confiabilidade e usabilidade)

Na sua opinião,

	Muito satisfeito	Satisfeito	Neutro	Insatisfeito	Muito insatisfeito	Prefiro não responder
O protótipo propõe-se a fazer o que é apropriado?	○	○	○	○	○	○
O protótipo faz o que é proposto de forma correta?	○	○	○	○	○	○
O protótipo é preciso nos resultados apresentados na tela?	○	○	○	○	○	○
É fácil aprender a usar, operar e controlar o protótipo?	○	○	○	○	○	○
O aspecto visual do design gráfico é agradável ao usuário? (Referente a apresentação do conteúdo na tela, não relacionado a cor e letras que poderão ser modular e adaptado ao sistema em uso na instituição)	○	○	○	○	○	○
De forma geral, o protótipo permite uma boa navegação?	○	○	○	○	○	○

Redefinir o valor

Observações/Considerações/Oportunidades de melhoria identificadas

Expandir

Questionário adaptado de Oliveira NB. Avaliação de qualidade do registro eletrônico do processo de enfermagem [dissertação]. São Paulo: Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo; 2012.

Enviar

Powered by REDCap

ANEXOS

ANEXO A – Formulário para o integrante do Comitê de Especialistas sinalizar anuência e o melhor dia e horário para a reunião online

Redimensionar fonte:

Sistema de monitoramento de biossimilares: desenvolvimento e avaliação de protótipo

Após o TCLE, são apresentadas algumas perguntas para identificar seu perfil e, ao final, aguardo uma sugestão de data e horário para nossa reunião online com duração prevista para 20 a 30 minutos.

Obrigada por participar desta pesquisa.

INFORMÁTICA EM SAÚDE 0100101000101100 camilasampaio.com

USP • Informática Biomédica • Mestre em Ciências • MBA em Gestão de Projetos Inovadores • Especialista de Informática em Saúde

Por favor, acesse o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para esta pesquisa.

Anexo: TCLE.pdf (0.16 MB)

Você leu o TCLE e concorda em participar desta pesquisa?
* Deve fornecer valor

- (●) Sim
- ( ) Não

Redefinir o valor

Área de formação

Titulação

- [ ] Graduação
- [ ] Especialização de nível superior (duração mínima de 360 horas)
- [ ] Mestrado
- [ ] Doutorado
- [ ] Pós doutorado
- [ ] Outra titulação
- [ ] Não possui

Selecione todas titulações que possui.

Área de atuação

- ( ) Agencia reguladora
- ( ) Usuário de biológico e/ou biossimilar
- ( ) Indústria farmacêutica
- ( ) Profissional de saúde em Instituição de saúde (Hospital)
- ( ) Profissional de saúde em Instituição de ensino (Universidade, Faculdade, Ensino técnico, etc.)
- ( ) Profissional de informática
- ( ) Outra

Redefinir o valor

Referente ao momento atual.

Cidade que atua no momento

Estado que atua no momento

SUGESTÃO DE DATA E HORA PARA A REUNIÃO ONLINE
Duração prevista de 20 a 30 minutos

Clique aqui para visualizar Google agenda

Insira uma sugestão de data para a reunião
* Deve fornecer valor

Hoje D-M-Y

Insira uma primeira sugestão de horário para inicio da reunião
* Deve fornecer valor

Hoje/Agora H:M
HH:MM

Insira uma segunda sugestão de data para a reunião

Hoje D-M-Y

Insira uma segunda sugestão de horário para inicio da reunião

Hoje/Agora H:M
HH:MM

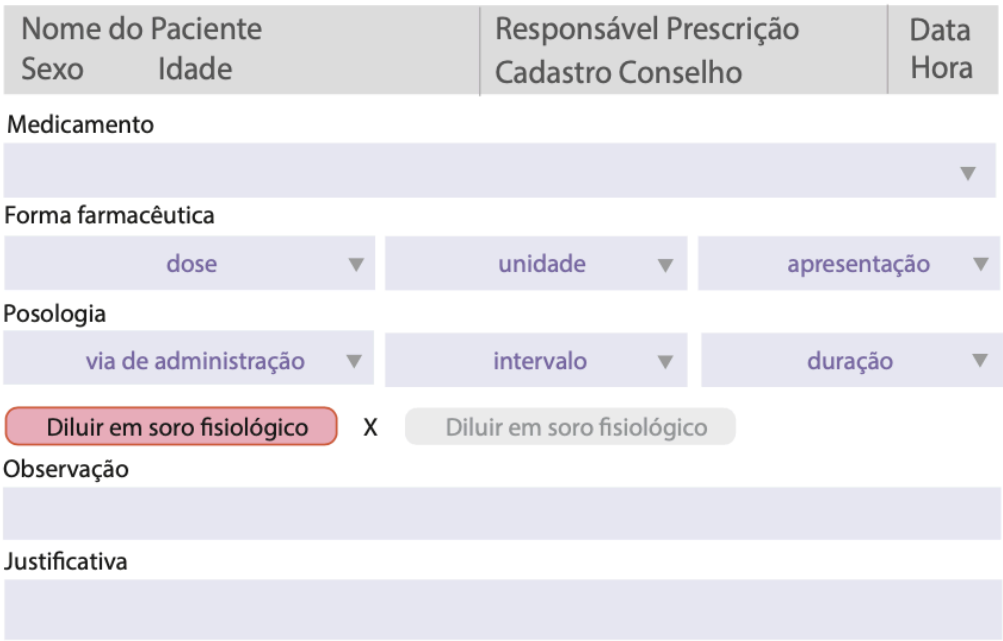
Observação

Expandir

Enviar

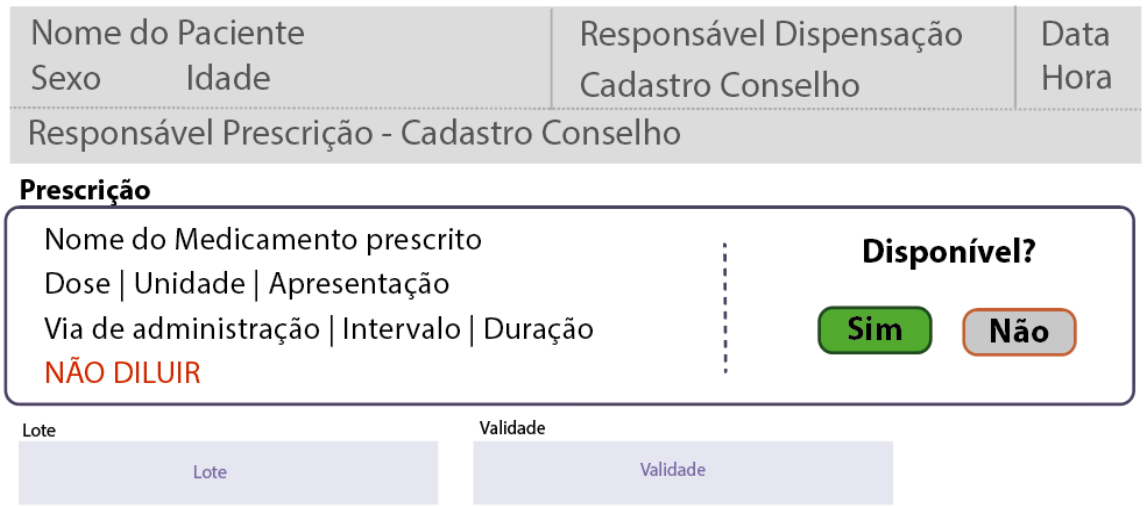
Powered by REDCap

ANEXO B – Tela do protótipo estático que guiou o desenvolvimento da tela de prescrição do medicamento no protótipo de software



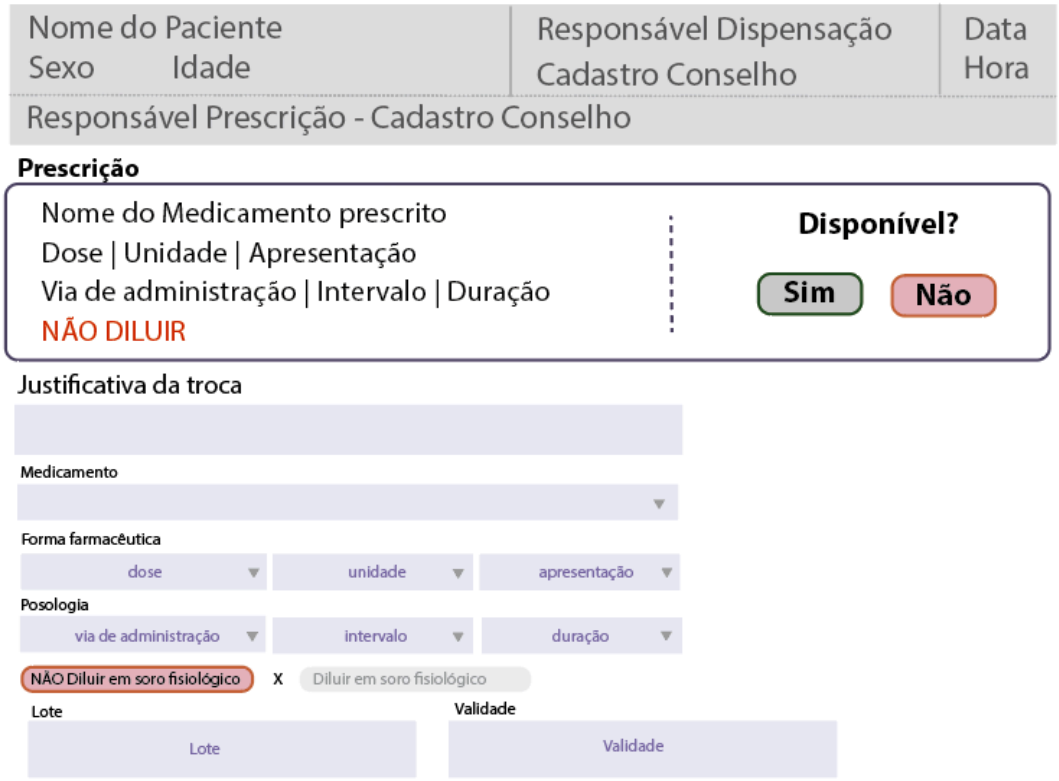
Elaborado pela autora (2022).

ANEXO C - Tela do protótipo estático que guiou o desenvolvimento da tela de dispensação do medicamento no protótipo de software, sem substituição



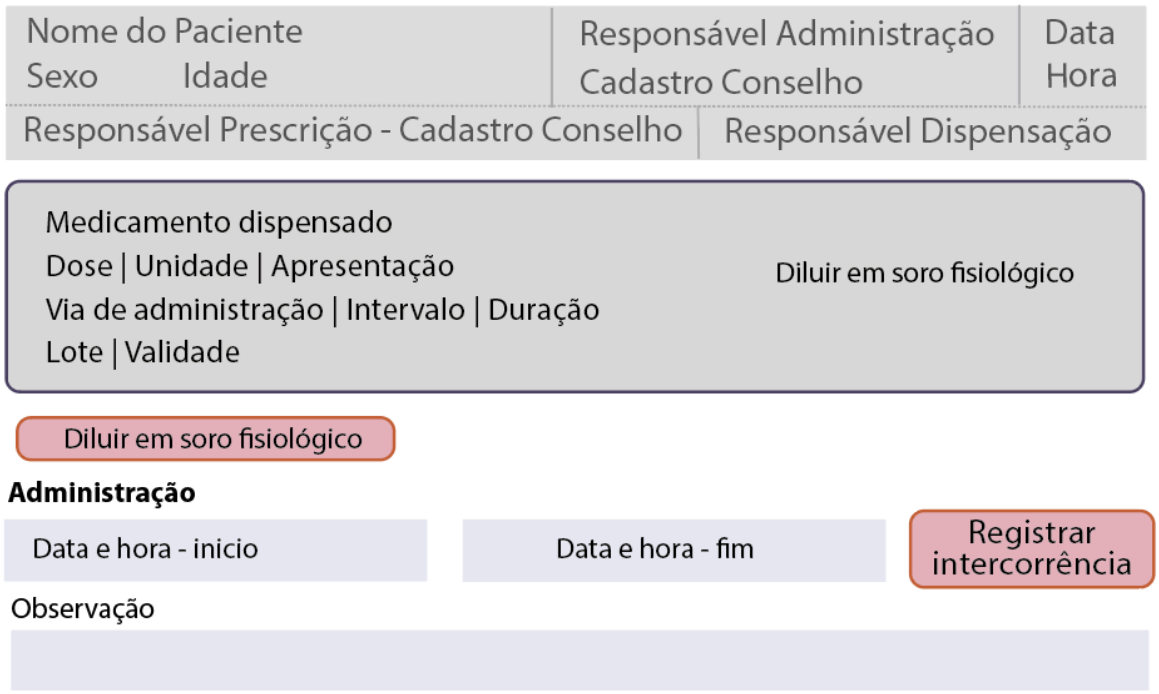
Elaborado pela autora (2022).

ANEXO D - Tela do protótipo estático que guiou o desenvolvimento da dispensação no protótipo de software, com substituição



Elaborado pela autora (2022).

ANEXO E - Tela do protótipo estático que guiou o desenvolvimento da tela para administração do medicamento no protótipo de software



Elaborado pela autora (2022).

ANEXO F - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

USP - ESCOLA DE ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO PRETO DA USP

Plataforma Brasil

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Sistema de monitoramento de biossimilares: desenvolvimento e avaliação de protótipo

Pesquisador: Camila Santana Justo Cintra Sampaio
Área Temática:
Versão: 2
CAAE: 13012619.0.0000.5393
Instituição Proponente: Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto - USP
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.506.488

Apresentação do Projeto:
Trata-se da avaliação de resposta às pendências

Objetivo da Pesquisa:
SEM ALTERAÇÕES

Avaliação dos Riscos e Benefícios:
SEM ALTERAÇÕES

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:
Quanto às pendências apontadas no parecer consubstanciado (3.449.588), seguem as CONSIDERAÇÕES:
1. Apesar de não ter sido modificado no texto da PB, o projeto de pesquisa foi alterado e foi incluída na metodologia proposta a participação de representantes da população que fazem uso de biossimilares (pags. 6 e 7).
2. Quanto à forma de contato/abordagem dos possíveis participantes da pesquisa, a pesquisadora descreve o seguinte: "Quanto a abordagem com os profissionais de saúde, profissionais da indústria farmacêutica e agência reguladora, faremos uso da rede de contatos e, principalmente, oportunidade de contato em eventos científicos. As associações dos pacientes participam, ativamente, dos eventos científicos." (pág. 8)
3. Sobre o documento "TCLE_participacao_pesquisa", as alterações solicitadas foram atendidas. O

Endereço: BANDEIRANTES 3900
Bairro: VILA MONTE ALEGRE **CEP:** 14.040-902
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3315-9197 **E-mail:** cep@eerp.usp.br

USP - ESCOLA DE ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO PRETO DA USP

Continuação do Parecer: 3.506.488

local foi especificado: "...Você está sendo convidado(a) a participar do estudo que será realizado online, através da internet, e objetiva..."; e inserido no tópico "O QUE ACONTECERÁ COMIGO DURANTE O ESTUDO", foi acrescentado o parágrafo: " As reuniões online terão duração média de 40 minutos, será necessário acesso a internet durante todo o período e o acesso poderá ser realizado via computador ou via smartphone. O acesso a sala virtual será anônimo, mediante link recebido por e-mail após aceite."

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

SEM ALTERAÇÕES

Recomendações:

NÃO HÁ

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

CONSIDERAMOS QUE TODOS OS PRECEITOS ÉTICOS FORAM ATENDIDOS.

Considerações Finais a critério do CEP:

Parecer apreciado ad referendum.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1345358.pdf	14/07/2019 10:04:03		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoCEP_V2.pdf	14/07/2019 10:00:16	Camila Santana Justo Cintra Sampaio	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_participacao_pesquisaV2.pdf	14/07/2019 09:52:48	Camila Santana Justo Cintra Sampaio	Aceito
Folha de Rosto	Untitled_02052019_165534.pdf	02/05/2019 19:08:13	Camila Santana Justo Cintra Sampaio	Aceito
Outros	AVALICAO_especialistas.pdf	29/04/2019 15:32:43	Camila Santana Justo Cintra Sampaio	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	29/04/2019 14:46:07	Camila Santana Justo Cintra Sampaio	Aceito
Cronograma	CronogramaPlataformaBrasil.pdf	29/04/2019	Camila Santana	Aceito

Endereço: BANDEIRANTES 3900
Bairro: VILA MONTE ALEGRE **CEP:** 14.040-902
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3315-9197 **E-mail:** cep@eerp.usp.br

USP - ESCOLA DE ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO PRETO DA USP

Continuação do Parecer: 3.506.488

Cronograma	CronogramaPlataformaBrasil.pdf	14:45:17	Justo Cintra Sampaio	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

RIBEIRAO PRETO, 14 de Agosto de 2019

Assinado por:
RONILDO ALVES DOS SANTOS
(Coordenador(a))

Endereço: BANDEIRANTES 3900
Bairro: VILA MONTE ALEGRE **CEP:** 14.040-902
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3315-9197 **E-mail:** cep@eerp.usp.br