



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ**  
**CAMPUS UNIVERSITÁRIO MINISTRO PETRÔNIO PORTELLA**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**FARMACOVIGILÂNCIA NA DOENÇA DE CROHN**

**GALILEIA SANTOS OLIVEIRA BARBOSA**

**TERESINA – PIAUÍ**

**Dezembro/2015**

GALILEIA SANTOS OLIVEIRA BARBOSA

**FARMACOVIGILÂNCIA NA DOENÇA DE CROHN**

Dissertação submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas do Departamento de Bioquímica e Farmacologia da Universidade Federal do Piauí, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Rivelilson Mendes de Freitas

Co-orientadora: Profa. Dra. Hilris Rocha e Silva

Teresina – Piauí

Dezembro/2015

**GALILEIA SANTOS OLIVEIRA BARBOSA**

**FARMACOVIGILÂNCIA NA DOENÇA DE CROHN**

Dissertação submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas do Departamento de Bioquímica e Farmacologia da Universidade Federal do Piauí, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Aprovada em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

---

**Prof. Dr. Rivelilson Mendes de Freitas (Orientador)**

Coordenação do curso de Farmácia – UFPI

---

**Profa. Dra. Hilris Rocha e Silva (Co-orientadora)**

Coordenação do curso de Farmácia – UFPI

---

**Profa. Dra. Rosemarie Brandim Marques (Examinador Externo)**

Faculdade de Ciências Médicas-FACIME /UESPI

---

**Prof. Dr. Luciano da Silva Lopes (Examinador Interno)**

Coordenação do curso de Farmácia – UFPI

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ**

**REITOR**

Prof. Dr. José de Arimatéia Dantas Lopes

**VICE-REITOR**

Profa. Dra. Nadir do Nascimento Nogueira

**PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**

Prof. Dr. Pedro Vilarinho Castelo Branco

**PRÓ-REITOR DE PÓS-GRADUAÇÃO**

Prof. Dr. Helder Nunes da Cunha

**DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**

Profa. Dra. Regina Ferraz Mendes

**COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS  
FARMACÊUTICAS**

Prof. Dr. Paulo Michel Pinheiro Ferreira

**VICE-COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS  
FARMACÊUTICAS**

Prof. Dr. Rivelilson Mendes de Freitas

## AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter me dado saúde e força para superar as dificuldades;

Aos meus pais, Galileu Borges de Oliveira (*in memoriam*) e Maria Arimá Santos Oliveira. Sou e serei eternamente grata por tudo que vocês dedicaram a mim. Mãe, perdoe a minha presença escassa durante a realização do mestrado;

Ao meu querido marido, Gilson, pelo seu amor e proteção;

À minha amada filha, Lícia, por ser uma filha maravilhosa e compreensiva;

Aos meus irmãos e sobrinhos pela torcida de sempre;

À Universidade Federal do Piauí, na pessoa do Magnífico Reitor Prof. Dr. José de Arimatéia Dantas Lopes;

À Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF) da Universidade Federal do Piauí, na pessoa do Prof. Dr. Paulo Michel Pinheiro Ferreira;

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF) da Universidade Federal do Piauí pelo empenho em compartilhar seus conhecimentos;

Ao Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí, local que possibilitou a realização do trabalho;

Ao meu orientador, Prof. Dr. Rivelilson Mendes de Freitas, por ter acreditado e confiado em mim nesta empreitada;

À minha Co-orientadora, Profa. Dra. Hilris Rocha e Silva, pela sua generosa e acessível ajuda e dedicação;

Aos membros da banca, Rose e Luciano, pelas considerações que muito contribuíram para o trabalho;

Aos colegas da turma 2014 do PPGCF – UFPI e também aos colegas do HU-UFPI, pela cordialidade;

À Lissandra Cristina, por toda a sua dedicação na ajuda da confecção dos resultados deste trabalho;

À Roberta Rocha, que ajudou muito com suas valiosas sugestões na correção deste trabalho;

Ao Elessandro Freitas, pelos seus conhecimentos estatísticos compartilhados e formatação deste trabalho;

À Cristiana, funcionária do HU-PI, pela sua contribuição na disponibilidade dos prontuários;

Aos que direta ou indiretamente contribuíram para a concretização deste trabalho.

*“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, mas Graças a Deus, não sou o que era antes.”*

*(Martin Luther King)*

**SUMÁRIO**

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS .....	ix
LISTA DE GRÁFICOS .....	xii
LISTA DE QUADROS .....	xiii
LISTA DE TABELAS .....	xiv
RESUMO .....	xvi
ABSTRACT .....	xvii
1 INTRODUÇÃO.....	18
2 OBJETIVOS.....	21
2.1 Objetivo Geral .....	21
2.2 Objetivos Específicos .....	21
3 REFERENCIAL TEÓRICO.....	22
3.1 Doença de Crohn .....	22
3.2 Tratamento Farmacológico da Doença de Crohn e Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da DC.....	25
3.3 Reações Adversas aos Medicamentos .....	34
3.4 Reações Adversas aos Medicamentos utilizados no tratamento da DC .....	38
3.5 NOTIVISA .....	40
4 MATERIAL E MÉTODOS.....	44
4.1 Tipo de estudo .....	44
4.2 Questões de ética .....	44
4.3 Instrumentos .....	44
4.4 Local de estudo.....	45
4.5 Coleta de dados.....	45
4.6 Critérios de inclusão .....	45
4.7 Critérios de exclusão .....	45
4.8 Análise de dados .....	46
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	47

5.1 Perfil da Amostra.....	47
5.2 Medicamentos utilizados no tratamento da Doença de Crohn .....	54
5.3 Reações Adversas aos Medicamentos utilizados na DC .....	62
5.4 Avaliação feita pelo NOTIVISA-ANVISA das Reações Adversas suspeitas aos medicamentos utilizados na DC .....	71
6 CONCLUSÕES .....	84
REFERÊNCIAS .....	85
APÊNDICE 1 .....	90
ANEXO 1 .....	92
ANEXO 2 .....	96
ANEXO 3 .....	101

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>AA</b>	Alopécia Areata
<b>ADA</b>	Adalimumabe
<b>AFE</b>	Autorização de Funcionamento da Empresa
<b>ALP</b>	Alopurinol
<b>ALT</b>	Alanina Transferase
<b>ANCA</b>	Anticorpo perinuclear contra estruturas citoplasmáticas do neutrófilo
<b>ANOVA</b>	Análise de Variância
<b>ANTI-TNF</b>	Anticorpo contra o fator de necrose tumoral
<b>ANVISA</b>	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
<b>ASCA</b>	Anticorpo anti- <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
<b>AST</b>	Aspartato Transferase
<b>ATQ</b>	Anatômica-Terapêutica-Química
<b>AZA</b>	Azatioprina
<b>CAAE</b>	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
<b>CCP</b>	Ciclosporina
<b>CDAI</b>	Crohn's Disease Activity Index
<b>CEP</b>	Comitê de Ética em Pesquisa
<b>CFX</b>	Ciprofloxacino
<b>CID</b>	Código Internacional de Doenças
<b>CNMM</b>	Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos
<b>CONITEC</b>	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
<b>CZP</b>	Certolizumab Pegol
<b>DAF</b>	Departamento de Assistência Farmacêutica
<b>DC</b>	Doença de Crohn
<b>DDW</b>	Digestive Disease Week
<b>DII</b>	Doença Inflamatória Intestinal
<b>DIIN</b>	Doença Inflamatória Intestinal não classificada
<b>EBSERH</b>	Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares
<b>EM</b>	Eritema Multiforme
<b>EQU</b>	Exame Qualitativo de Urina
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>GPUIM</b>	Grupo de Prevenção ao Uso Indevido de Medicamentos
<b>HCT</b>	Hidrocortisona

<b>HU-UFPI</b>	Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí
<b>IADC</b>	Índice de Atividade da Doença de Crohn
<b>IFX</b>	Infliximabe
<b>IHB</b>	Índice de Harvey-Bradshaw
<b>JC</b>	Papilomavírus humano
<b>LMP</b>	Leucoencefalopatia multifocal progressiva
<b>6-MP</b>	6-Mercaptopurina
<b>MPL</b>	Metilprednisolona
<b>MS</b>	Ministério da Saúde
<b>MSZ</b>	Mesalazina
<b>MTX</b>	Metotrexato
<b>MTZ</b>	Metronidazol
<b>NOTIVISA</b>	Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária
<b>NTZ</b>	Natalizumabe
<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saúde
<b>PCDT</b>	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
<b>PCR</b>	Proteína C Reativa
<b>PDN</b>	Prednisona
<b>RAMs</b>	Reação Adversa a Medicamentos
<b>RCU</b>	Retocolite Ulcerativa
<b>RM</b>	Ressonância Magnética
<b>SAS</b>	Secretaria de Assistência a Saúde
<b>SCTIE</b>	Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos
<b>SNVS</b>	Sistema Nacional de Vigilância Sanitária
<b>SOBRAVIME</b>	Sociedade Brasileira de Vigilância de Medicamentos
<b>SSZ</b>	Sulfassalazina
<b>SPSS</b>	Statistical Package for the Social Sciences
<b>SUS</b>	Sistema Único de Saúde
<b>TER</b>	Termo de Esclarecimento e Responsabilidade
<b>TC</b>	Tomografia Computadorizada
<b>TCLE</b>	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
<b>TGI</b>	Trato Gastrointestinal
<b>TNF</b>	Fator de Necrose Tumoral
<b>UFC</b>	Universidade Federal do Ceará
<b>UTK</b>	Ustekinumabe

<b>VIGIHOSP</b>	Aplicativo de Vigilância em Saúde e Gestão de Riscos
<b>WHO-ART</b>	Terminologia de Reações Adversas da OMS

**LISTA DE GRÁFICOS**

<b>Gráfico 1.</b> Hábitos sociais dos portadores da Doença de Crohn. Piauí, Outubro/ 2004 a Maio/ 2015	52
<b>Gráfico 2.</b> Existência de parentes próximos e estresse emocional como fatores predisponentes à Doença de Crohn. Piauí, Outubro/ 2004 a Maio/ 2015.	54
<b>Gráfico 3.</b> Uso racional de medicamentos pelos portadores de Doença de Crohn. Piauí, Outubro/ 2004 a Maio/ 2015.	54

**LISTA DE QUADROS****Quadro 1.** Classificação das Reações Adversas a Medicamentos de A a F

35

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Índice de Atividade da Doença de Crohn.	23
<b>Tabela 2.</b> Índice de Harvey-Bradshaw (IHB).	24
<b>Tabela 3.</b> Algoritmo de Naranjo, utilizado para determinação da causalidade de reações adversas a medicamentos.	37
<b>Tabela 4.</b> Gênero dos portadores da Doença de Crohn em tratamento no HU-UFPI, Outubro/2004 a Maio/2015.	47
<b>Tabela 5.</b> Faixa etária de diagnóstico e dos primeiros sintomas em portadores da Doença de Crohn em tratamento no HU- UFPI, Outubro/ 2004 a Maio/ 2015.	48
<b>Tabela 6.</b> Estado Civil dos portadores da Doença de Crohn em tratamento no HU-UFPI, Outubro/ 2004 a Maio/ 2015.	49
<b>Tabela 7.</b> Grau de Instrução dos portadores da Doença de Crohn em tratamento no HU- UFPI, Outubro/ 2004 a Maio/ 2015.	49
<b>Tabela 8.</b> Profissão dos portadores da Doença de Crohn em tratamento no HU-UFPI, Outubro/ 2004 a Maio/ 2015.	50
<b>Tabela 9.</b> Raça e Naturalidade dos portadores da Doença de Crohn em tratamento no HU- UFPI, Outubro /2004 a Maio/2015.	51
<b>Tabela 10.</b> Fenótipos dos portadores da Doença de Crohn em tratamento no HU-UFPI, Outubro/ 2004 a Maio/ 2015.	52
<b>Tabela 11.</b> Fármacos utilizados pelos portadores da Doença de Crohn em tratamento no HU- UFPI, Outubro/ 2004 a Maio/ 2015.	56
<b>Tabela 12.</b> CDAI médio e desvio padrão em relação aos sintomas iniciais em portadores da Doença de Crohn. Piauí, Outubro /2004 a Maio/2015.	61
<b>Tabela 13.</b> Reação Adversa suspeita ao medicamento Sulfassalazina em portadores de Doença de Crohn. Piauí, Outubro / 2004 a Maio/ 2015.	62
<b>Tabela 14.</b> Reações Adversas suspeitas ao medicamento Mesalazina em portadores de Doença de Crohn. Piauí, Outubro / 2004 a Maio/ 2015.	63
<b>Tabela 15.</b> Reações Adversas suspeitas ao medicamento Azatioprina em portadores de Doença de Crohn. Piauí, Outubro / 2004 a Maio/ 2015.	64
<b>Tabela 16.</b> Reações Adversas suspeitas ao medicamento Prednisona em portadores de Doença de Crohn. Piauí, Outubro / 2004 a Maio/ 2015.	66
<b>Tabela 17.</b> Reações Adversas suspeitas ao medicamento Infliximabe em portadores de Doença de Crohn. Piauí, Outubro / 2004 a Maio/ 2015.	67
<b>Tabela 18.</b> Reações Adversas suspeitas ao medicamento Adalimumabe em portadores de Doença de Crohn. Piauí, Outubro / 2004 a Maio/ 2015.	67
<b>Tabela 19.</b> Classificação das reações adversas suspeitas avaliadas pelo NOTIVISA-ANVISA em portadores de Doença de Crohn. Piauí, Outubro / 2004 a Maio/ 2015.	71
<b>Tabela 20.</b> Avaliação da suspeita da reação adversa hiperemia conjuntival ao medicamento Sulfassalazina.	71
<b>Tabela 21.</b> Avaliação das suspeitas das reações adversas ansiedade e anorexia ao medicamento Mesalazina.	72
<b>Tabela 22.</b> Avaliação da suspeita da reação adversa disúria ao medicamento Mesalazina.	72
<b>Tabela 23.</b> Avaliação das suspeitas das reações adversas astenia e disúria ao medicamento Mesalazina.	72

<b>Tabela 24.</b> Avaliação das suspeitas das reações adversas alopecia e anorexia ao medicamento Mesalazina.	73
<b>Tabela 25.</b> Avaliação das suspeitas das reações adversas afta e dor no olho ao medicamento Mesalazina.	73
<b>Tabela 26.</b> Avaliação das suspeitas das reações adversas febre e olho vermelho ao medicamento Mesalazina.	74
<b>Tabela 27.</b> Avaliação da suspeita da reação adversa leucopenia aos medicamentos Mesalazina e Azatioprina.	74
<b>Tabela 28.</b> Avaliação das suspeitas das reações adversas fraqueza, vômitos, pirose e náuseas ao medicamento Azatioprina.	75
<b>Tabela 29.</b> Avaliação das suspeitas das reações adversas perda de apetite, tontura, epistaxe, náuseas, flatulência e diarreia agravada ao medicamento Azatioprina.	75
<b>Tabela 30.</b> Avaliação das suspeitas das reações adversas zumbido, vômitos, surdez e vertigem ao medicamento Azatioprina.	76
<b>Tabela 31.</b> Avaliação das suspeitas das reações adversas anorexia e náuseas ao medicamento Azatioprina.	76
<b>Tabela 32.</b> Avaliação da suspeita da reação adversa pirose ao medicamento Azatioprina.	77
<b>Tabela 33.</b> Avaliação das suspeitas das reações adversas anemia e edema de membro inferior ao medicamento Azatioprina.	77
<b>Tabela 34.</b> Avaliação da suspeita da reação adversa febre aos medicamentos Azatioprina e Infliximabe.	78
<b>Tabela 35.</b> Avaliação da suspeita da reação adversa acne agravada ao medicamento Prednisona.	78
<b>Tabela 36.</b> Avaliação das suspeitas das reações adversas dores musculares e astenia ao medicamento Infliximabe.	79
<b>Tabela 37.</b> Avaliação das suspeitas das reações adversas asma, esofagite, anemia e cefaleia ao medicamento Infliximabe.	79
<b>Tabela 38.</b> Avaliação da suspeita da reação adversa artralgia ao medicamento Infliximabe.	80
<b>Tabela 39.</b> Avaliação das suspeitas das reações adversas pele seca e anorexia ao medicamento Infliximabe.	80
<b>Tabela 40.</b> Avaliação da suspeita da reação adversa espondilite anquilosante ao medicamento Infliximabe.	80
<b>Tabela 41.</b> Avaliação das suspeitas das reações adversas náuseas, calafrios, anorexia e fraqueza ao medicamento Infliximabe.	81
<b>Tabela 42.</b> Avaliação das suspeitas das reações adversas mialgia, prurido, olho vermelho, anemia, náuseas, palidez e febre ao medicamento Infliximabe.	81
<b>Tabela 43.</b> Avaliação das suspeitas das reações adversas anemia e febre ao medicamento Infliximabe.	82
<b>Tabela 44.</b> Avaliação da suspeita da reação adversa adinamia ao medicamento Infliximabe.	82
<b>Tabela 45.</b> Avaliação da suspeita da reação adversa edema dos membros inferiores ao medicamento Adalimumabe.	83

**Farmacovigilância na Doença de Crohn. GALILEIA SANTOS OLIVEIRA BARBOSA.**

Orientador: Prof. Dr. Rivelilson Mendes de Freitas. Co-orientadora: Prof. Dra. Hilris Rocha e Silva. 100p. Dissertação de Mestrado. Programa de Pós- Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Piauí, 2015.

**RESUMO**

O objetivo geral do trabalho foi realizar uma busca ativa, através do estudo de prontuários médicos arquivados de Outubro/2004 até Maio/2015, de reações adversas aos medicamentos utilizados no tratamento da Doença de Crohn (DC) em pacientes que utilizam ou utilizaram o serviço do Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí (HU-UFPI). A pesquisa foi feita a partir de um estudo retrospectivo, observacional, iniciado em 2014 que buscou identificar e notificar as reações adversas aos medicamentos (RAMs) utilizados no tratamento da DC de uma coorte de 75 pacientes portadores desta doença, que tinham seus prontuários arquivados no serviço de regulação do HU-UFPI. Foram feitas 147 notificações de suspeitas de RAMs ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (NOTIVISA-ANVISA) em site próprio. A azatioprina foi o fármaco mais utilizado pelos portadores de DC (86,67%); em seguida, o infliximabe (76%) e a mesalazina (58,67%). Os fármacos suspeitos de causar RAMs nos portadores de DC foram: sulfassalazina, mesalazina, prednisona, azatioprina, infliximabe e adalimumabe. Houve 1 reação adversa suspeita para a sulfassalazina, sendo que apenas 4% dos avaliados fizeram uso deste fármaco; 42 reações suspeitas para a mesalazina, 45 reações suspeitas para a prednisona; 68 reações suspeitas para a azatioprina; 131 reações suspeitas para o infliximabe e 5 reações suspeitas para o adalimumabe, sendo que 12% dos avaliados fizeram uso deste imunobiológico. Das 147 notificações feitas ao NOTIVISA-ANVISA, até o momento, apenas 26 foram consideradas ‘Concluídas’, classificação que o Sistema de Notificação faz para as reações suspeitas investigadas. O trabalho gerou a adoção de medidas sanitárias pela ANVISA, como alteração da bula dos medicamentos com o princípio ativo mesalazina, sendo incluída a conjuntivite como reação adversa nos textos das bulas com o referido princípio ativo. Também gerou alerta para o principio ativo prednisona, com a suspeita da reação adversa acne agravada.

**Palavras chaves:** doença inflamatória intestinal, imunobiológico, imunossupressor, reação adversa a medicamento, sistema de notificações em vigilância sanitária.

## ABSTRACT

The overall objective was to make an active search through the study of medical records of suspected adverse reactions to drugs used to treat Crohn's disease (CD) in patients who used the referral service in inflammatory bowel diseases of Piauí state the University Hospital of the Federal University of Piauí (HU-UFPI). The survey was conducted from a retrospective, observational study begun in 2014 that sought to identify and notify adverse drug reactions (ADRs) used in the treatment of CD of a cohort of 75 patients with this disease, who had their archived records in the service regulation of HU-UFPI. They were made 147 notifications of suspected ADRs to the Notification System on Sanitary Surveillance of the National Agency for Sanitary Surveillance (ANVISA- NOTIVISA) on the site itself. Azathioprine was the drug most widely used by people with AD (86.67%); then infliximab (76%) and mesalazine (58.67%). The suspects drugs causing ADRs in patients with AD were: sulfasalazine, mesalamine, prednisone, azathioprine, infliximab and adalimumab. There was one suspected adverse reaction to sulfasalazine, with only 4% of the individuals made use of this drug; 42 suspicious responses to mesalazine, 45 suspicious responses to prednisone; 68 reactions suspected to azathioprine; 131 suspected reactions to infliximab and five suspected reactions to adalimumab, and 12% of the individuals made use of this immunobiological. Of the 147 complaints filed at the NOTIVISA-ANVISA, to date, only 26 were considered "Finished", rating the Notification System is for suspicious reactions investigated. The work led to the adoption of sanitary measures by ANVISA, such as changing the labeling of drugs with the active ingredient mesalazine, which included conjunctivitis as an adverse reaction in the texts of leaflets with that principle ativo. It generated also alert to the active ingredient prednisone, with the suspected adverse reaction acne worse.

Key words: inflammatory bowel disease, immunobiological, immunosuppressant, adverse reaction to medication, notifications system health monitoring.

## 1 INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de um novo fármaco tem várias etapas ou estágios que pode ser dividido em: (1) descoberta de um composto com atividade terapêutica; (2) estudos pré-clínicos e (3) estudos clínicos. Os estudos pré-clínicos têm o objetivo principal de avaliação farmacológica em sistemas *in vitro* e em animais *in vivo* para a obtenção do maior conhecimento possível acerca de suas propriedades e de seus efeitos adversos. Ao mesmo tempo, sua farmacocinética é testada em animais. Além disso, o composto é submetido a testes de toxicidade a curto e longo prazo em animais, para que suas propriedades farmacológicas possam ser definidas dentro de uma relação dose-resposta. A duração do teste toxicológico está relacionada com a provável duração do uso terapêutico. Neste estágio torna-se importante ainda a avaliação dos efeitos do composto sobre a fertilidade e a reprodução, testes de teratogenicidade, mutagenicidade e carcinogenicidade. Concomitantes a esta fase, testes relacionados com a estabilidade do novo composto, possibilidade de produção em larga escala bem como estudos de formulação são realizados (FERREIRA *et al*, 2009).

Os ensaios clínicos são realizados em três fases: Fase I: representa a primeira administração do composto em humanos (30 – 100 voluntários) e deve seguir os preceitos éticos internacionais. Nesta fase utilizam normalmente voluntários sadios e, eventualmente podem ser realizados em pacientes gravemente enfermos em circunstâncias nas quais a toxicidade elevada torna-se aceitável (pacientes com câncer, por exemplo). O objetivo principal dessa fase é avaliar a tolerância em seres humanos e determinar a posologia segura (LIMA *et al*, 2003); Fase II: avalia-se a eficácia do medicamento em doentes (100-300), primeiramente em ensaios piloto e, posteriormente, em doentes selecionados, coletando-se, também, os dados de segurança do medicamento; Fase III – aumenta-se tanto a amostragem como diversifica-se a gama de pessoas nos testes. Nesta fase, também são incluídos tratamentos mais prolongados com o composto, cerca de 6 a 12 meses, visando à flexibilidade na dosagem, bem como a coleta de dados sobre segurança e eficácia do mesmo (PIMENTEL *et al*, 2006).

Nos estudos de fase IV, as pesquisas são executadas com base nas características com as quais foi autorizado o medicamento. Geralmente são estudos de vigilância pós-comercialização para estabelecer o valor terapêutico, o surgimento de novas reações adversas e/ou confirmação da frequência de aparecimento das já descritas e as estratégias de tratamento (GOMES; REIS, 2003).

No Brasil, a Farmacovigilância deu um grande passo nos anos 1990 com a criação, em São Paulo, da Sociedade Brasileira de Vigilância de Medicamentos (SOBRAVIME), que foi

de extrema importância para o incentivo de estudos e investigações científicas sobre diferentes aspectos dos medicamentos. Simultaneamente à criação da SOBRAVIME, surgiu em 1995, o Grupo de Prevenção ao Uso Indevido de Medicamentos (GPUIM), na Universidade Federal do Ceará (UFC), atuando na área de medicamentos em atividades de pesquisa e extensão voltadas para o uso racional de medicamentos. Como estratégia para ampliar a rede de farmacovigilância no Brasil, surge em 1999 a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e, em 2001, foi criado o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM), localizado na Unidade de Farmacovigilância da ANVISA. Atualmente esse Centro funciona com dois grandes aliados, os “hospitais sentinela”, que têm por objetivo principal constituir uma rede de hospitais terciários motivados e qualificados para a notificação de eventos adversos e queixas técnicas de produtos de saúde, e, mais recentemente, as “Farmácias Notificadoras”. Além disso, uma integração efetiva e regulamentada de centros notificadores de vários locais do Brasil tem sido viabilizada pela Vigilância Sanitária em nível local e nacional, no sentido de implementar a prática da farmacovigilância (FONTELES *et al*, 2009). Atualmente, o HU participa do sistema de notificações por meio do Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária (NOTIVISA) e também do VIGIHOSP, um sistema que integra a rede de hospitais Universitários do País sob a gerência da Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH).

Todo o escopo do monitoramento internacional pós-registro dos fármacos tem sede no *Uppsala Monitoring Centre* da Organização Mundial da Saúde (OMS). É para este centro que seguem as notificações de ocorrências de RAM originadas nos 68 países membros. O Brasil integra o programa desde 2001, quando foi criado o CNMM e implantado o Sistema Nacional de Farmacovigilância (BRASIL, 2008).

Segundo o Programa de Monitorização Internacional, as suspeitas de reações adversas são analisadas e classificadas quanto à causalidade e à gravidade, utilizando o método da OMS. Quanto à causalidade, deve ser feita uma análise para estabelecer uma relação causal entre o medicamento suspeito e a reação ocorrida no indivíduo. Para tanto, a força de associação causal, consistência das informações, aspectos de temporalidade, especificidade, plausibilidade, coerência e evidência experimental são critérios fundamentais para a análise das reações nesse contexto. Já em relação à gravidade, as reações adversas são avaliadas de acordo com o risco e dano que podem acarretar para o indivíduo (FONTELES *et al*, 2009).

Os pacientes estudados neste trabalho eram portadores de Doença Inflamatória Intestinal (DII), que é a denominação genérica para todo o conjunto de entidades patológicas do intestino que são mediadas por processos auto-imunes. Destas, a Retocolite Ulcerativa (RCU) e a Doença de Crohn (DC) são responsáveis por cerca de 80 a 90% dos casos. A DC é

caracterizada por uma inflamação transmural segmentar, o que significa que segmentos de mucosa lesada alternam com segmentos de mucosa não lesada e pode afetar qualquer localização de todo o trato gastrointestinal (TGI). Regra geral, é definida por local de afetação e por padrão da doença. A RCU, por outro lado, é caracterizada por uma inflamação da mucosa intestinal limitada ao cólon; pode ser dividida em doença distal, a qual afeta o reto e/ou o cólon sigmóide; ou mais extensa (ASSCHE, 2010).

O tratamento da DC é bastante complexo e variado, em virtude de ser uma doença inflamatória crônica de etiologia ainda desconhecida, não curável por tratamento clínico ou cirúrgico (HABR-GAMA *et al*, 2008). A Portaria da Secretaria de Atenção à Saúde/Ministério da Saúde nº 966 de 02/10/2014, relaciona os seguintes medicamentos no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da DC: sulfassalazina (SSZ), mesalazina (MSZ), hidrocortisona (HCT), prednisona (PDN), metilprednisolona (MPL), metronidazol (MTZ), ciprofloxacino (CFX), azatioprina (AZA), metotrexato (MTX), ciclosporina (CCP), infliximabe (IFX), adalimumabe (ADA) e alopurinol (ALP). Estes medicamentos serão utilizados pelos portadores da DC de acordo com o padrão individual da doença, muito provavelmente, pelo resto de suas vidas, o que pode acarretar o surgimento de um abrangente número de reações adversas aos medicamentos (RAMs).

Diante do exposto, o objetivo do trabalho foi fazer uma busca ativa, através do estudo de prontuários médicos, de reações adversas aos medicamentos utilizados no tratamento da DC em pacientes que utilizam ou utilizaram o serviço do Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí (HU-UFPI) no período de Outubro/2004 a Maio/2015, no município de Teresina, Piauí.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

- Realizar uma busca ativa, através do estudo de prontuários médicos arquivados de Outubro/2004 até Maio/2015, de reações adversas aos medicamentos utilizados no tratamento da DC em pacientes que utilizam ou utilizaram o serviço do Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí (HU-UFPI).

### **2.2 Objetivos Específicos**

1. Caracterizar o perfil do portador da DC que utiliza ou utilizou o serviço do HU-UFPI de Outubro/2004 até Maio/2015, estudando variáveis como gênero, idade dos primeiros sintomas, idade do diagnóstico, estado civil, grau de instrução, profissão, raça, naturalidade, fenótipo da doença, comorbidades, hábitos sociais e história familiar;
2. Verificar o percentual de portadores de DC que utilizam de maneira racional seus medicamentos;
3. Identificar o tratamento indicado aos portadores de DC (convencional e/ou com imunobiológicos) e os medicamentos que desencadearam a maior quantidade de reações adversas;
4. Descrever o índice de atividade da DC no momento do diagnóstico da doença relacionando com a quantidade de sintomas apresentados;
5. Apresentar a avaliação das notificações feitas pelo NOTIVISA-ANVISA.

### 3 REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 Doença de Crohn

É uma doença não curável por tratamento clínico ou cirúrgico e acomete o TGI de forma uni ou multifocal, de intensidade variável e transmural. Os locais de acometimento mais frequentes são o intestino delgado e o grosso. Manifestações perianais podem ocorrer em mais de 50% dos pacientes. A dilatação aguda e tóxica do cólon (megacólon tóxico) pode representar uma apresentação incomum, porém aguda e de elevada gravidade (HABR-GAMA *et al*, 2008). Manifestações extra-intestinais associadas ou isoladas podem ocorrer e atingem mais frequentemente pele, articulações, olhos, fígado e trato urinário. A doença afeta indivíduos de qualquer idade, mas, no entanto, o diagnóstico é mais frequentemente realizado na segunda ou terceira décadas de vida (ARAÚJO *et al*, 2008), ocorrendo outro pico entre os 60 e 80 anos (LEITE; MATHEUS, 2012). Ocorre aproximadamente em igual proporção nos dois sexos (MAGRO *et al*, 2012).

Esta patologia é subdividida em três fenótipos: inflamatória, fistulizante e estenosante. O perfil da doença está relacionado a níveis elevados de interleucina-12 (IL-12), interferon  $\gamma$  e TNF- $\alpha$ , sendo o último o mais importante na terapêutica. A doença é caracterizada por duas fases, uma ativa e outra silenciosa. Na primeira, os portadores geralmente diminuem a quantidade de alimento ingerido pela presença dos sintomas como náuseas, cólicas e distensão abdominal, com possível aparecimento de fístulas, diarreia e fadiga. Já a segunda está relacionada ao portador com remissão da doença ou quando ela se encontra farmacologicamente controlada. Esta fase é muito importante para o paciente, pois faz com que a tensão emocional seja diminuída (LEITE; MATHEUS, 2012). O fenótipo inflamatório em pacientes com DC pode levar a um fenótipo severo com estrangulamento ou mesmo manifestações da doença fistulizante. Dentro de 20 anos após o diagnóstico, metade de todos os pacientes tem desenvolvido estenoses e fístulas (LAASS *et al*, 2014).

Embora a etiopatogenia precisa da DC seja desconhecida, vários fatores imunológicos, genéticos e ambientais que contribuem para a doença foram identificados. Atualmente, é referido um desequilíbrio entre a tolerância à microbiota comensal ou antígenos derivados de alimentos e respostas imunes à patógenos. Assim, a inflamação da mucosa observada na DC é desencadeada em indivíduos geneticamente predispostos pelas respostas imune inata e adaptativa desreguladas. Entre os genes de suscetibilidade mais importantes para DC são o receptor NOD2 patógeno de identificação intracelular, os genes autofágicos ATG1GL1 e IRGM e o fator de transcrição XBP1. Devido à sua crescente incidência em países

industrializados, fatores ambientais como a dieta ocidental, pode contribuir para o desenvolvimento da doença. Investigações de interações de micróbios oportunistas tem revelado uma correlação entre respostas a infecções por micobactérias e susceptibilidade do hospedeiro para DII. Auto-imunidade é considerada outro grande contribuinte para a patogênese de DII (KHOR *et al*, 2011).

Relativamente aos dados epidemiológicos disponibilizados a nível mundial, a incidência da DC é aproximadamente de 5-10 novos casos em 100 mil indivíduos por ano e a evidência científica diz que este valor tende a aumentar (LOFTUS JR, 2004).

Pacientes com DC podem ser caracterizados de acordo com a classificação de Montreal em relação à idade de início, localização da doença e comportamento. Esta classificação é usada principalmente em estudos, mas tem algumas ambiguidades: não existe consenso se a inflamação microscópica em uma mucosa macroscopicamente normal constitui uma manifestação da doença e se a doença ileal com envolvimento cecal limitado pertence a L1 ou L3. Em 5-10% dos pacientes com DII não pode ser feito o diagnóstico definitivo de DC ou RCU, quando somente o cólon é afetado. Para esses casos particulares o termo DII não classificada é usado (DIIN) (LAASS *et al*, 2014).

**Tabela 1** - Índice de Atividade da DC

Número de evacuações líquidas (diariamente por 7 dias)	x 2
Dor abdominal (nenhuma = 0, leve = 1, moderada = 2, intensa = 3)	x 5
Sensação de bem-estar (bem = 0, desconfortável = 1, ruim = 2, péssimo = 3, terrível = 4)	x 7
Número de complicações (artrite/artralgia, irite/uveíte, eritema nodoso/ pioderma gangrenoso ou estomatite aftosa, fissura/fístula ou abscesso anal, outras fístulas, febre > 37,8° C)	x 20
Uso de difelonato ou loperamida (não = 0, sim = 1)	x 30
Massa abdominal (não = 0, questionável = 1, com certeza = 5)	x 10
Hematócrito (homens: 47 – Ht%, mulheres: 42 – Ht%)	x 6
Peso ( 1 – peso / peso padrão x 100. Adicione ou subtraia segundo o sinal)	x 1
<b>Total</b>	

Fonte: HABR- GAMA *et al.*, 2011.

A aferição da atividade da DC pode ser de difícil realização em decorrência de diferentes padrões de localização da doença, bem como presença de complicações. Não há nenhum indicador padrão da atividade da doença estabelecido. Variáveis mais ou menos

objetivas, como suspensão da corticoterapia ou atividade sem indicação cirúrgica podem ser utilizadas. A diferenciação entre doença em atividade e em remissão pode ser feita por meio do Índice de Atividade da Doença de Crohn (CAAI, do inglês, Crohn's Disease Activity Index) detalhado na Tabela 1. A doença é considerada em remissão quando o CDAI é inferior a 150; leve a moderada quando o CDAI oscila entre 150 e 219; moderada a grave entre 220 e 450, e grave ou fulminante quando os valores são superiores a 450 (ARAÚJO *et al*, 2008).

**Tabela 2.** Índice de Harvey-Bradshaw (IHB).

Variável	Descrição	Escore
1	Bem estar geral	0= muito bom 1= bom 2= ruim 3= muito ruim 4= péssimo
2	Dor Abdominal	0= nenhum 1= leve 2= moderado 3= severo
3	Nº Evacuações Líquidas/dia	1= por nº evacuação
4	Massa Abdominal	0= nenhuma 1= duvidosa 2=bem definida 3=bem definida e dolorosa
5	Complicações	1 ponto por item artralgia, uveíte, eritema nodoso, úlcera aftoide, pioderma gangrenoso, fissura anal, fístula anal, abscesso

Fonte: PCDT da Doença de Crohn

Para a determinação dos índices de atividade da DC há inúmeros métodos, entretanto, um outro índice bem simples é o de Harvey-Bradshaw, (Tabela 2). No índice de Harvey-Bradshaw (IHB), utilizado também no último protocolo clínico e diretrizes terapêuticas (PCDT) da DC. Pacientes com menos de 3 pontos estão em remissão e com mais de 7 pontos estão em atividade. A vantagem deste índice é que, ao contrário de outros, utiliza apenas dados clínicos, dispensando dados laboratoriais ou endoscópicos, sendo, portanto fácil de calcular no momento da consulta. A desvantagem é não permitir a avaliação de doença como leve, moderada ou grave (CATAPANI, 2010).

DC é sobretudo um diagnóstico clínico baseado na história do paciente e exame do paciente apoiado por achados laboratoriais, sorológicos, radiológicos, endoscópicos e histológicos. Não existem marcadores patognomônicos para DC já que todos os resultados também podem ser vistos em outras doenças (LAASS *et al*, 2014). Existem alguns critérios,

denominados de Lennard-Jones, que permitem definir a presença ou não de uma DII, incluem quatro grupos de dados: clínicos, radiológicos, endoscópicos e anatomopatológicos. É necessária, pelo menos a presença de dois critérios para o diagnóstico, sendo o anatomopatológico, o critério mais importante (BRADLEY ; DEL VAL, 2012).

Achados laboratoriais básicos na DC não são marcadores específicos da doença. Em relação aos procedimentos não invasivos, os melhores marcadores investigados são PCR sérica, bem como calprotectina fecal e lactoferrina. Eles podem indicar doença ativa e podem prever recidiva, mas não são marcadores específicos da inflamação. O mais frequente estudo de marcadores sorológicos na DII são anticorpos anti- *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) e anticorpos anti- citoplasma de neutrófilo (ANCA). A prevalência de ASCA na DC varia entre 45 e 60%, contudo pode chegar a 15% em RCU também. Para as duas combinações ANCA- / ASCA+e ANCA+/ ASCA-, a especificidade é de 92-97% para a DC e de 81-98% em relação à RCU, respectivamente (LAASS *et al*, 2014).

O método diagnóstico de eleição segue sendo a colonoscopia com ileoscopia e biópsias. Entre as técnicas de imagem, a ecografia abdominal (doppler e com contraste) é fácil de realizar e permite avaliar a atividade e a extensão da enfermidade. A DC pode afetar o íleo em uma zona fora do alcance do endoscópio em aproximadamente 10% dos pacientes e 15% dos pacientes podem apresentar lesões penetrantes no momento do diagnóstico. A enterorressonância magnética (entero-RM) é uma técnica com uma grande precisão diagnóstica para a detecção de afetação intestinal e de lesões penetrantes, sendo segura, sem radiação, boa tolerância e muito boa correlação com a colonoscopia, útil para tirar dúvidas diagnósticas e que ajuda na tomada de decisões no manejo da DC. A tomografia computadorizada (TC) é uma técnica que também ajuda na avaliação da extensão do processo. O papel que a radiologia convencional com contraste baritado, enema opaco e trânsito intestinal pode ter no diagnóstico dos pacientes com suspeita de DC é cada vez mais limitado pela implementação de novas técnicas. A cápsula endoscópica é uma técnica de primeira linha, de alta sensibilidade e avalia com grande precisão lesões compatíveis com a DC, tendo cuidado se a suspeita for de um padrão estenosante, pois neste caso, em primeiro lugar, a cápsula Patency deve ser utilizada, pois é degradável no tubo digestivo (BRADLEY ; DEL VAL, 2012).

### **3.2 Tratamento Farmacológico da Doença de Crohn e Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da DC**

Devido à etiologia desconhecida e falta de uma cura, o tratamento clínico da DC é, em grande parte, empírico, visando redução da inflamação. A terapêutica convencional consiste, em primeira linha, no ácido 5-aminossalicílico, antibióticos e corticosteroides. Estes fármacos, especialmente os últimos citados, promovem a melhoria dos sintomas sem modificar o curso da doença em longo prazo. A utilização prolongada dos corticoides, primeiros medicamentos utilizados para o tratamento, associa-se a efeitos adversos graves, por vezes irreversíveis. Quanto à antibioticoterapia, o MTZ é eficaz no tratamento da doença perianal, e a sua eficácia é tão efetiva quanto à SSZ. A manutenção do tratamento em longo prazo tende a ser necessária pela frequente recidiva após sua interrupção. Entretanto, o uso prolongado desses fármacos está relacionado a riscos de neuropatia periférica. Nos doentes refratários os quais as terapias de primeira linha falharam, é utilizado imunossupressão com AZA, 6-mercaptopurina (6-MP) ou MTX, com uso limitado por possuir eficácia moderada, lento início de ação e efeitos secundários, portanto tratamentos alternativos são cruciais a fim de permitirem a redução de complicações, cirurgias e mortalidade. Com os insucessos dos fármacos citados, foi verificada a necessidade de outros esforços para a restauração da função normal do intestino, a partir da supressão da inflamação e na indução da cicatrização da mucosa (LEITE; MATHEUS, 2012).

O uso de agentes biológicos, nomeadamente de anticorpos anti-TNF, mudou radicalmente a terapêutica de manutenção da DII, especialmente na sua vertente de DC. A possibilidade da sua utilização nesta área surgiu quando modelos animais demonstraram que os anticorpos anti-TNF bloqueavam ou reduziam a produção de citocinas por parte das células T helper na resposta inflamatória; uma vez que estudos *in vitro* já haviam demonstrado que a produção de TNF está aumentada nos pacientes com DC. Contudo, apesar de terem eficácia demonstrada para a fase ativa da doença, os agentes biológicos devem ser utilizados com cuidado nos pacientes com evidência de doença obstrutiva, pois o uso dos mesmos nestes pacientes pode resultar num agravamento da obstrução intestinal, com consequente deterioração do quadro clínico e necessidade de tratamento cirúrgico. A insuficiência cardíaca moderada a grave (grau III/IV na classificação da **New York Heart Association**) é contra-indicação absoluta para o uso de agentes anti-TNF. Estão atualmente disponíveis no mercado os anticorpos monoclonais anti-TNF IFX, ADA e o certolizumab pegol (CZP), embora no Brasil apenas os dois primeiros façam parte do protocolo clínico. O natalizumabe (NTZ) é um dos novos anticorpos mais promissores no tratamento da DC. (PANACCIONE; GHOSH, 2010).

O TNF-  $\alpha$  é um mensageiro químico (citocina) importante para várias vias pró-inflamatórias e proliferativas da DII, que está presente em concentrações elevadas no sangue,

mucosa e fezes dos doentes. Ele é uma das principais citocinas encarregadas de mediar a resposta imune, característica da DC. O IFX é um anticorpo artificial originalmente desenvolvido em ratos, posteriormente humanizado em parte (denominado quimérico). Por ter sido desenvolvido a partir de uma única célula produzida por clones, o fármaco é, então, chamado de anticorpo monoclonal que compreende regiões constantes humanas e regiões variáveis murinas que reconhecem o fator de necrose tumoral com afinidade muito elevada, neutralizando a sua atividade biológica (LEITE ; MATHEUS, 2012).

O IFX, o primeiro e o mais estudado de todos os anticorpos anti-TNF, é atualmente considerado como sendo especialmente benéfico nos pacientes com DC moderada e severa refratários ao tratamento convencional e portadores de fístulas. Devido ao risco de reações anafiláticas de infusão, a sua administração deve acontecer em ambiente controlado e com presença de resposta médica urgente caso seja necessário. Seu uso está também associado a um risco aumentado de desenvolver infecções oportunistas, nomeadamente tuberculose, listeriose e histoplasmose, as quais podem ser fatais quando não tratadas de forma adequada. História pessoal de patologia de foro neurológico deve ser considerada alerta clínico, uma vez que existe relação, ainda que tênue, entre o uso do IFX e o desenvolvimento de doenças desmielinizantes. Há também que prestar atenção aos pacientes com antecedentes pessoais de doença de foro neoplásico, os quais têm risco aumentado para o desenvolvimento de linfoma e outras doenças mieloproliferativas (HANAUER, 2007).

A falência da terapêutica biológica pode ser primária, quando ocorre na primeira exposição a um fármaco deste grupo, ou secundária, quando há um benefício inicial, seguido de perda de resposta. Os dados atualmente disponíveis apontam para que a falência primária atinja 10-30% e a falência secundária ocorra em 30-40% dos doentes no primeiro ano de terapêutica. No caso da falência primária, é essencial ter em conta o tempo necessário para determinação da resposta ao fármaco, com a maioria dos autores a recomendar um período mínimo de 8 a 12 semanas de terapêutica. No caso do IFX, a maioria dos doentes responde nas primeiras 4 semanas (ou seja, às 2 primeiras administrações), uma percentagem menor poderá responder apenas após as 3 administrações de indução, pelo que a determinação da falência deverá ser adiada até às 8 semanas e, eventualmente, até às 12 semanas no caso da doença fistulizante. No caso do ADA, considerando o esquema de indução 160/80mg (160mg na semana 0 e 80mg na semana 2), o benefício máximo pode não ser obtido antes das 12 semanas de terapêutica (MAGRO *et al*, 2012).

A falência secundária pode depender de mecanismos relacionados com a doença, com o fármaco, ou de outros ainda não completamente esclarecidos. Antes de definir um doente como refratário à terapêutica, é essencial excluir outras causas para a sintomatologia,

nomeadamente patologia funcional, intercorrências infecciosas, ou complicações pós-cirúrgicas. Uma situação particular é a da doença estenosante, em que a própria indicação para terapêutica biológica não é clara, sabendo que a maioria dos doentes não responde. Antes de considerar falência primária ou secundária é preciso excluir complicações por estenose ou infecção. A avaliação analítica, endoscópica e radiológica é essencial para identificar estes casos, que não devem ser incluídos no grupo da falência dos biológicos (PANACCIONE; GHOSH, 2010).

Para evitar limitações em futuras opções terapêuticas, perante uma falência é essencial assegurar que o tratamento com o primeiro fármaco utilizado foi otimizado antes de optar por alternativas. No caso do IFX, está demonstrado que a redução do intervalo das administrações de 8/8 semanas para 6/6 semanas em um mínimo de 4/4 semanas ou o aumento da dose (para 10mg/kg) permitem recuperar a resposta na maioria dos doentes. Em relação ao ADA, a opção de passar a terapêutica para semanal recupera a resposta em cerca de 75% dos doentes. Recentemente, foi também proposta, para a falência ao ADA, uma estratégia de re-indução. Se a maximização da terapêutica com o primeiro fármaco anti-TNF não permitir obter resposta, tal como nos casos de intolerância à terapêutica, está indicada a substituição por outro anti-TNF. Sabe-se, no entanto, que a probabilidade de resposta é menor quando comparada com a dos doentes nunca submetidos a terapêutica biológica. Em países onde está disponível outro anti-TNF, foi demonstrado com o CZP que uma percentagem de doentes responde a um terceiro anti-TNF depois da falência dos outros dois. A única terapêutica biológica alternativa atualmente comercializada é o NTZ, um inibidor da alfa-4 integrina, com eficácia demonstrada na indução e manutenção de remissão na DC moderada a grave, mesmo após falência primária ou secundária dos anti-TNF (MAGRO *et al*, 2012).

Aproximadamente uns 40% dos pacientes com DC que inicialmente apresentam resposta a fármacos anti-TNF, perdem a eficácia ao longo do tempo. A troca por outro fármaco anti-TNF pode ser uma opção eficaz nos pacientes em que estes fármacos têm fracassado previamente por perda de resposta, ou, principalmente, por intolerância. O CZP está aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA) para indução e a manutenção da remissão dos pacientes com DC. Stein *et al* (2012) apresentaram um estudo que avaliou a efetividade do CZP e observaram que somente 17% dos pacientes alcançaram a remissão com o tratamento. O ustekinumabe (UTK) é um anticorpo monoclonal contra a IL-12/ 23 que tem demonstrado eficácia na indução e manutenção da remissão em paciente com DC. Não se dispõe de dados sobre a eficácia do UTK na prática clínica. Na Digestive Disease Week (DDW) 2012 apresentaram os resultados de um estudo multicêntrico espanhol em que foram inclusos 33 pacientes com DC refratários a diversos tratamentos, dos quais mais da metade

havia fracassado pelo menos a 2 imunossuppressores e a maioria a pelo menos 2 anti-TNF. Em 27% dos pacientes obtiveram resposta depois da indução e 45% mantiveram a remissão em longo prazo. Os autores concluíram que o UTK é um tratamento eficaz e seguro em pacientes com DC refratária aos tratamentos (CHAPARRO, 2012).

O NTZ também tem demonstrado sua eficácia na indução da remissão e no tratamento de manutenção da DC depois da perda de resposta ou intolerância ao IFX. O NTZ é um anticorpo monoclonal que bloqueia as integrinas  $\alpha$ -4, moléculas de adesão que se expressam na superfície linfocitária, impedindo a migração dos linfócitos desde o sangue periférico até o órgão de atuação. O aparecimento inesperado de um efeito adverso cerebral muito grave e sem tratamento, denominado Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP), obrigou o FDA a paralisar temporariamente a sua comercialização, sendo aprovado somente para casos muito concretos de Esclerose Múltipla. A LMP é causada pela reativação do vírus JC, papilomavírus humano, amplamente distribuído na população saudável de forma latente e que o NTZ pode reativar. A sorologia prévia ao vírus JC poderia servir para individualizar algumas decisões terapêuticas (SUBÍAS *et al*, 2012).

A Portaria nº 966, de 2 de Outubro de 2014 aprovou o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da DC, considerando a necessidade de atualização de parâmetros sobre a DC no Brasil e de diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença. PCDT é resultado de consenso técnico- científico e formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade, precisão de indicação e posologia, considerando a avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS-CONITEC; do Departamento de Assistência Farmacêutica da Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos-DAF/SCTIE/MS e da Assessoria Técnica da Secretaria de Atenção à Saúde – SAS/MS.

Este protocolo contém o conceito geral da DC, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação. É de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, Distrito Federal e Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes. É obrigatória a cientificação do paciente, ou do seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de medicamento preconizado para o tratamento da DC. O Termo de Esclarecimento e Responsabilidade (TER) é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (anexo 2). Os gestores estaduais e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir

os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença.

Serão incluídos neste Protocolo de tratamento, pacientes com diagnóstico de DC atestado por relatório médico e comprovado por pelo menos um dos seguintes laudos: endoscópico, radiológico, cirúrgico ou anatomopatológico. Serão excluídos deste Protocolo de tratamento, pacientes com intolerância ou hipersensibilidade aos medicamentos indicados.

São casos especiais no protocolo, os pacientes pediátricos, as gestantes e nutrízes; além da DC no esôfago, estômago e duodeno. Não é aconselhável o uso de CFX em crianças e adolescentes devido ao risco de problemas osteoarticulares. O tratamento da DC em crianças tende a ser mais agressivo com imunomoduladores como a AZA, em fases mais precoces, evitando o uso prolongado com corticosteroides. No caso de doença em atividade leve e contra-indicação ao uso de corticosteroides, pode ser considerada terapia nutricional com dieta polimérica. Caso haja indicação de terapia anti-TNF, IFX está aprovado para a faixa etária entre 6 e 17 anos; ADA não está aprovado para uso pediátrico. O escalonamento terapêutico é o mesmo preconizado para adultos.

A SSZ interfere no metabolismo normal do ácido fólico, devendo ser suplementado no período pré-concepção. É seguro durante os dois primeiros trimestres da gestação e na amamentação. A MSZ é considerada segura durante a gestação em doses de até 3g/dia. O metronidazol atravessa a placenta e foi considerado carcinogênico em ratos, não devendo ser usado no primeiro trimestre da gestação e não deve ser utilizado durante a amamentação. Os corticosteroides podem ser usados durante a gestação para controle de doença ativa, sendo preferida a PDN, devido ser mais metabolizada pela placenta. A AZA tem relatos de altas taxas de aborto. Não se recomenda a associação de ALP e AZA na gestação por falta de estudos mostrando a segurança dessa conduta. O MTX é teratogênico, estando contra-indicado na gestação e amamentação. A CCP atravessa a placenta e pacientes em uso não devem amamentar. IFX e ADA não foram avaliados quanto à segurança na gestação. A amamentação está contra-indicada concomitantemente ao emprego de agentes anti-TNF.

Quando ocorre acometimento do estômago e do duodeno, é aconselhável o uso de fármacos que diminuam a agressão péptica, sendo indicados inibidores da bomba de prótons, como o omeprazol. Os aminossalicilatos não atingem concentração terapêutica no esôfago e no estômago.

É recomendado o tratamento da DC com atividade inflamatória intestinal leve a moderada colônica ou ileocolônica com SSZ na dose de 3-6g/dia (sulfassalazina 500mg/dia por via oral, elevando a dose, gradualmente). Pacientes com doença ileal devem ser tratados com corticosteróide (qualquer representante e via, de acordo com a situação clínica), uma vez

que foi demonstrado que a MSZ tem um efeito muito modesto quando comparado a placebo. Pacientes que não obtiverem resposta clínica significativa após 6 semanas, os intolerantes ou os com contraindicação ao uso dos fármacos devem ser tratados como se tivessem doença moderada a grave. Pacientes com doença colônica ou ileocolônica que se tornem intolerantes ao uso da SSZ pelo desenvolvimento de reações alérgicas, discrasias sanguíneas, hepatite, pancreatite, dor abdominal de forte intensidade ou algum outro efeito adverso grave podem utilizar MSZ (4g/dia, por via oral).

Portadores de DC com atividade inflamatória intestinal moderada a grave devem ser tratados com PDN, na dose de 40-60mg /dia até a resolução dos sintomas e a cessação da perda de peso. Altas doses de corticosteroide (1mg/kg de prednisona ou metilprednisolona) têm taxas de resposta de 80-90%. Não há benefício em associar aminossalicilatos ao esquema com corticosteroide. AZA (2-2,5mg/kg/dia, em dose única diária) também é eficaz em induzir a remissão da DC, principalmente após a 17ª semana de uso, sugerindo um período de latência no efeito. Esse fármaco também é útil para pacientes com recorrência dos sintomas, sendo eficaz tanto na indução da remissão como em sua manutenção. Em pacientes que não respondem a AZA após 10 semanas de uso em doses adequadas (2-2,5mg/kg/dia) é recomendado considerar a associação de ALP, na dose de 100mg/dia, com concomitante redução de 50% na dose de AZA. Ocorrendo leucopenia, é necessário reduzir a dose de AZA (50% da dose atual) ou mesmo suspensão, de acordo com a gravidade do caso. A eficácia dessa conduta sobre a atividade da doença deve ser avaliada em cerca de 3 meses. Em alguns casos, não é possível diminuir a dose sem que haja recidiva dos sintomas, sendo considerados pacientes esteroide-dependentes. Para eles, o MTX parenteral (25mg/semana, por via intramuscular) mostrou ser superior a placebo na melhora dos sintomas de quadros clínicos refratários a corticosteroide. Pela experiência de uso e ampla evidência em pacientes esteroide-dependentes, deve ser acrescentado a AZA ao tratamento, sendo este imunomodulador de escolha. Nos casos em que não há resposta inicial com o uso em doses adequadas, é recomendada a associação de AZA com ALP. Ocorrendo falha ou intolerância, é necessário substituir a associação por MTX.

Para pacientes com Índice de Harvey-Bradshaw (IHB) igual ou superior a 8, sem resposta clínica significativa, após 6 semanas, a corticosteroides, AZA e MTX, ou com contraindicação ou intolerância a corticosteroides e imunossuppressores, pode ser considerada a terapia de indução com os anticorpos monoclonais anti-TNF, IFX (5mg/kg nas semanas 0, 2 e 6) ou ADA (160mg na semana 0 e 80mg na semana 2). Essa terapia deverá ser suspensa caso não haja resposta após 2 doses, definida por uma redução de pelo menos 3 pontos do IHB; poderá ser continuada (5mg/kg de IFX a cada 8 semanas ou 40mg de ADA a cada 2

semanas) se houver clara evidência de doença ativa, determinada por sintomas clínicos ou por marcadores biológicos de inflamação ou por achados endoscópicos, devendo a continuidade do tratamento ser reavaliada a cada 12 meses. Pacientes com infecções ou abscessos devem receber antibioticoterapia apropriada com drenagem cirúrgica ou percutânea.

Pacientes com DC de atividade inflamatória intestinal grave a fulminante serão tratados preferencialmente em hospitais terciários. Devem receber reidratação, transfusões e suporte nutricional, se clinicamente indicado. Os casos com infecções ou abscessos devem ser submetidos à antibioticoterapia com drenagem cirúrgica ou percutânea. O tratamento deve ser iniciado com HCT, por via intravenosa, na dose de 100mg, de 8/8h, se não houver contraindicação. Após a melhora clínica, 40-60mg de prednisona via oral pode substituir o corticosteroide parenteral, passando os pacientes a serem tratados da mesma forma que os com doença moderada a grave. Pacientes que não melhorarem devem ser avaliados por uma equipe cirúrgica. Não há estudos controlados sobre o uso de IFX ou ADA para essa situação, não sendo recomendado no protocolo.

Para o tratamento de manutenção da DC em remissão após tratamento de indução pode ser iniciado com AZA (2-2,5mg/kg/dia) para prevenir recorrências. Não há benefício da manutenção de sulfassalazina ou de mesalazina como profilaxia de reagudizações após remissão clínica. Corticosteroides não devem ser usados como terapia de manutenção. Para pacientes que entraram em remissão com o uso de MTX, pode ser mantido este fármaco. Em caso de falha na manutenção da remissão, é recomendado utilizar 5mg/kg de IFX a cada 8 semanas ou 40mg de ADA a cada 2 semanas até cessarem os sintomas(incluindo necessidade de cirurgia), ou por no máximo 12 meses consecutivos. Ensaio clínico mostrou maior eficácia na manutenção de remissão clínica com tratamento combinado (IFX + AZA) do que com cada um em monoterapia. Por outro lado, possível somação de efeitos adversos, incluindo infecções e risco de neoplasias. Não há comprovação de benefício com a associação de metotrexato à terapia de anti-TNF, não sendo tal estratégia recomendada.

Com relação ao tratamento da DC em remissão após tratamento cirúrgico, é recomendada a revisão endoscópica em seis meses se o sítio da cirurgia foi acessível. Se houver recidiva clínica ou endoscópica, é sugerido o uso de AZA (2-2,5mg/kg/dia). Pacientes com ressecções múltiplas ou doença grave devem receber AZA a partir do pós operatório. A terapia anti-TNF não foi adequadamente estudada nesse contexto.

A terapia anti-TNF mostrou benefício na cicatrização de fístulas. IFX (5mg/kg a cada 8 semanas) ou ADA (160mg na semana 0 e 80mg na semana 2 e depois 40mg, a cada 2 semanas) estão indicados quando não houver resposta a MTZ (20mg/kg/dia divididos em 3 administrações diárias)/ CFX (500mg a cada 12 horas) e a AZA (2-2,5mg/kg/dia, por via oral)

nas fístulas perianais complexas, retovaginais ou reto-abdominais. Não há indicação para o uso de terapia anti-TNF em fístulas perianais simples.

Em pacientes com doença ativa, o benefício esperado é a remissão dos sintomas, definida como IHB igual ou inferior a 4 e manutenção desse estado por pelo menos 6 meses. Em pacientes em remissão, o objetivo é a prevenção de recorrências. É esperado que os fármacos em uso sejam capazes de manter a remissão por pelo menos 6 meses para serem considerados efetivos. Em pacientes com fístulas, o objetivo primário é o fechamento de todas elas e a manutenção desse estado sem o surgimento de novas fístulas por pelo menos 6 meses.

Para a monitorização do tratamento, o IHB deve ser reavaliado a cada 6 meses e também sempre que um fármaco estiver sendo iniciado, reiniciado ou tendo sua dose alterada. Antes do início da administração de SSZ e MSZ, deve ser realizado hemograma, exame qualitativo de urina (EQU) e dosagem de creatinina sérica que devem ser repetidos a cada 4 meses. Pacientes em uso de MTZ não devem consumir álcool até 3 dias após a interrupção do fármaco. A terapia prolongada pode ocasionar o desenvolvimento de neuropatia periférica. Em uso de corticosteroides, é recomendada dosagens de potássio, sódio e glicemia de jejum, aferição da pressão arterial, avaliação oftalmológica e rastreamento de osteoporose, repetindo periodicamente conforme critério médico. Em uso de AZA, é recomendada a realização de hemograma completo semanalmente no primeiro mês, quinzenalmente no segundo e terceiro e depois mensalmente e quando houver mudança de dose. Também deve ser realizado testes hepáticos a cada 3 meses. O tratamento deve ser interrompido caso o paciente apresente quadro clínico de pancreatite aguda. É recomendada a avaliação anual com dermatologista devido ao risco de câncer de pele. Em uso de MTX, é necessário a realização de hemograma mensalmente e dosagem dos níveis séricos de ALT, AST, fosfatase alcalina e creatinina sérica a cada 2 meses. A biópsia hepática é recomendada para os pacientes que utilizarem dose cumulativa em 1000mg e 1500mg. Há risco de reação anafilática quando em uso da CCP intravenosa. É recomendado que antes do tratamento a pressão arterial seja aferida e os níveis de creatinina sérica, ureia, sódio, potássio, magnésio, perfil lipídico e ácido úrico sejam avaliados. A CCP está contra-indicada para os pacientes com hipertensão e para os com insuficiência renal grave. Antes do tratamento com IFX e com ADA, é recomendada a realização de radiografia de tórax e prova de Mantoux e caso haja suspeita de tuberculose, os pacientes deverão ser encaminhados para tratamento ou profilaxia dessa doença. Os pacientes em uso destes dois medicamentos devem ficar atentos ao surgimento de sinais de doença infecciosa de qualquer natureza e eles não devem receber vacinas com vírus atenuados. Provas de função hepática devem ser realizadas antes de cada dose de IFX e este medicamento deve ser suspenso se as aminotransferases/ transaminases estiverem mais de 5

vezes acima do limite superior da normalidade. Hemograma completo deve ser realizado periodicamente no uso de ADA.

O tratamento da DC não tem duração predeterminada e o seguimento dos pacientes, incluindo consultas e exames, deverá ser programado conforme a evolução clínica e a monitorização de toxicidade dos medicamentos.

### **3.3 Reações Adversas aos Medicamentos**

A OMS define reação adversa a medicamento (RAM) como sendo “qualquer resposta prejudicial ou indesejável e não intencional que ocorre com medicamentos em doses normalmente utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico, tratamento de doença ou para modificação de funções fisiológicas”. Não são consideradas reações adversas os efeitos que ocorrem após o uso acidental ou intencional de doses maiores que as habituais (toxicidade absoluta). Reação adversa a medicamento também pode ser entendida como reação nociva e desagradável, resultante de intervenção relacionada ao uso de um medicamento, cuja identificação permite prever riscos de futura administração, assegurar a prevenção e tratamento específico, bem como determinar alteração da dosagem ou cessação do tratamento. (BRASIL, 2008).

Reações adversas a medicamentos são classificadas com base em diferentes critérios. A classificação de RAM mais aceita atualmente foi proposta por Rawlins e Thompson que as agrupa em reações do tipo A ou previsíveis e reações do tipo B ou imprevisíveis. As reações do tipo A resultam de uma ação ou de um efeito farmacológico exagerado e dependem da dose empregada, após a administração de um medicamento em dose terapêutica habitual. São comuns, farmacologicamente previsíveis e podem ocorrer em qualquer indivíduo e, apesar de incidência e repercussões altas na comunidade, a letalidade é baixa. Englobam reações produzidas por superdosagem relativa, efeitos colaterais e secundários, citotoxicidade, interações medicamentosas e características específicas da forma farmacêutica empregada. Podem ser tratadas mediante ajuste de doses ou substituição do fármaco. As reações do tipo B caracterizam-se por serem totalmente inesperadas em relação às propriedades farmacológicas do medicamento administrado, incomuns, independentes de dose, ocorrendo apenas em indivíduos suscetíveis e sendo observadas frequentemente no pós-registro. Englobam as reações de hipersensibilidade, idiosincrasia, intolerância e aquelas decorrentes de alterações na formulação farmacêutica, como decomposição de substância ativa e excipientes. Esta classificação tem sido gradualmente estendida e denominada por outras letras do alfabeto, incluindo tipo C (reações dependentes de dose e tempo), D (reações tardias), E (síndromes de

retirada) e tipo F (reações que produzem falhas terapêuticas) (Quadro 1) (ARONSON; FERNER, 2003).

**Quadro 1.** Classificação das Reações Adversas a Medicamentos de A a F.

TIPO DE REAÇÃO	MNEMÔNICO	CARACTERÍSTICA	EXEMPLOS
A: relacionado à dose	O Aumento	S Comum, Relacionada a um efeito farmacológico da droga, esperada, baixa mortalidade	Efeitos tóxicos: Intoxicação digitalica, Síndrome serotoninérgica com ISRSs Efeitos colaterais:efeitos anticolinérgicos de antidepressivos tricíclicos
B: não relacionado à dose	Bizarro	Incomum, Não relacionada a um efeito farmacológico da droga, inesperada, alta mortalidade	Reações Imunológicas: hipersensibilidade à penicilina, Reações Idiossincráticas: porfiria aguda,hipertermia maligna, pseudoalergia( ex: rash em uso de penicilina)
C: relacionado à dose e ao tempo de uso	Crônico	Incomum. Relacionada ao efeito cumulativo do fármaco	Supressão do eixo hipotalâmico-hipofisário adrenal por corticoides
D: relacionado ao tempo de uso	Atraso(do inglês, delayed)	Incomum. Normalmente relacionada à dose, Ocorre ou aparece algum tempo após o uso do medicamento	Teratogênese( ex: adenocarcinoma associado ao dietilestilbestrol), Carcinogênese, Discinesia tardia
E: abstinência	Fim do uso ( do inglês, end of use)	Incomum, Ocorre logo após a suspensão do medicamento	Síndrome de abstinência à opiáceos, Isquemia miocárdica( suspensão de β-bloqueador
F: falha inesperada da terapia	Falha	Comum, Relacionado à dose, Frequentemente causado por interação de medicamentos	Dosagem inadequada anticoncepcional oral particularmente quando utilizados indutores enzimáticos

Fonte: Edwards; Arosón, 2000

As RAM são mais comuns do que se pode esperar e nunca se pode garantir que um medicamento seja completamente seguro. A determinação precisa do número de RAM ocorridas é, entretanto, virtualmente impossível face às dificuldades em se avaliar a relação de causalidade e pela baixa proporção de notificações das mesmas. A variabilidade da gravidade, as variedades de medicamentos pelos quais são causadas e os sítios de ocorrência fazem da identificação de uma RAM um processo bastante complexo (BRASIL, 2008).

Outra abordagem na identificação de RAMs refere-se à gravidade com que se apresentam. Aquelas consideradas de leve à moderada são geralmente encontradas durante a realização dos Ensaio Clínicos, já as graves e sérias requerem maior atenção, uma vez que a incidência destas ocorre principalmente no pós-registro, podendo determinar a elevação dos custos em saúde e prejuízo irreparável aos pacientes afetados. Uma RAM grave é designada pela intensidade que a mesma ocorre, enquanto que a de natureza séria diz respeito aos possíveis desfechos da reação, determinando o quanto ameaçadora e fatal ela pode ser, ou pelo poder de produzir sequelas incapacitantes no paciente (EDWARDS; ARONSON, 2000).

A notificação de suspeitas de RAMs é voluntária, portanto, sua prossecução depende totalmente do interesse e da responsabilidade do profissional com relação ao paciente atendido e com a saúde da coletividade. As autoridades sanitárias orientam para que sejam notificadas ao menos as RAMs ocorridas com medicamentos recém-introduzidos no mercado, ou ainda que sejam fatais, ameaçadoras, incapacitantes, que resultem em hospitalização ou aumento de permanência hospitalar, que determinem anomalias congênitas, ou seja, clinicamente severas (BRASIL, 2008).

O sucesso ou fracasso de qualquer sistema de notificação espontânea depende da participação ativa dos notificadores. Embora esquemas limitados de notificações feitas por pacientes tenham se iniciado recentemente, os profissionais da saúde vêm sendo os principais provedores de notificações de suspeita de casos de RAMs ao longo da história da farmacovigilância. Somente com o estímulo das notificações de todos os profissionais envolvidos no cuidado dos pacientes será possível identificar um amplo espectro de complicações relacionadas ao tratamento medicamentoso. Onde quer que os medicamentos estejam sendo usados deve haver prontidão para observar e notificar eventos adversos indesejados e inesperados (OPAS/OMS, 2005).

Todos os profissionais de saúde devem notificar as RAMs, mesmo quando houver dúvidas quanto à sua relação com determinado medicamento. A notificação deve ser remetida a instituições de saúde, desde que tenha profissional designado especificamente para recebê-la, aos centros de vigilância locais ou diretamente ao Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos, sediado na Unidade de Farmacovigilância da ANVISA. Um dos maiores empecilhos para se definir a frequência com que ocorre uma reação adversa é a subnotificação de suspeitas de reações adversas, outro é a incerteza em estimar o número de pacientes que fazem uso do medicamento (FIGUEIREDO *et al*, 2009).

Quanto mais forte for o sistema nacional de Farmacovigilância e de notificações de RAMs, mais provável será que decisões regulatórias equilibradas sejam tomadas para uma pronta liberação de novos medicamentos, com a promessa de avanços terapêuticos. A

legislação que governa o processo regulatório, na maioria dos países, permite o estabelecimento de condições para registro, tal como a exigência de que deve haver Farmacovigilância minuciosa nos primeiros anos da liberação do medicamento para o mercado (OPAS/OMS, 2005).

**Tabela 3.** Algoritmo de Naranjo, utilizado para determinação da causalidade de reações adversas a medicamentos.

QUESTÕES	SIM	NÃO	DESCONHECIDO	SCORES
1. Existem notificações conclusivas sobre esta reação?	+1	0	0	
2. A reação apareceu após a administração do fármaco?	+2	-1	0	
3. A reação melhorou quando o fármaco foi suspenso?	+1	0	0	
4. A reação reapareceu quando da sua readministração?	+2	-1	0	
5. Existem causas alternativas (até mesmo outro fármaco)?	-1	+2	0	
6. A reação reaparece com a introdução de um placebo?	-1	+1	0	
7. A Concentração plasmática está em nível tóxico?	+1	0	0	
8. A reação aumentou com dose maior ou reduziu com dose menor?	+1	0	0	
9. O paciente já experimentou semelhante reação anteriormente com medicamentos de mesmo fármaco?	+1	0	0	
10. A reação foi confirmada por qualquer evidência objetiva?	+1	0	0	
<b>TOTAL</b>				

**Fonte:** NARANJO et al, 1981.

Para iniciar a investigação de RAM, o profissional deve considerar fatores como a qualidade da documentação (dados e diagnósticos corretos), a relevância da notificação (reações graves e não descritas devem ter prioridade de investigação), e a codificação da RAM e do medicamento suspeito (seleção da terminologia das reações adversas da OMS – WHO-ART – e uso da classificação Anatômica-Terapêutica-Química – ATQ, respectivamente). Outro fator que deve ser analisado é a causalidade do evento, ou seja, a probabilidade de o evento adverso ter sido causado por determinado medicamento. O algoritmo mais comumente utilizado para a determinação da causalidade de um evento adverso é o algoritmo de Naranjo *et al* (1981), composto por dez perguntas, cujas respostas são objetivas, com duas opções (sim ou não), e tem a finalidade de buscar informações sobre as RAM, conforme demonstrado na Tabela 3. Para cada resposta, são atribuídos pontos, sendo que, através da somatória dos mesmos (score), torna-se possível classificar as RAM em categorias de probabilidade: definida (9 ou+ pontos), provável (5 a 8 pontos), possível (1 a 4 pontos), condicional ou duvidosa (0 ou pontos negativos). Após a realização das perguntas e

da determinação, se a reação tem causalidade definida ou provável, tal reação deverá ter prioridade de ações imediatas como a interdição de um ou mais lotes, a divulgação de alertas e o envio de notificações à ANVISA (CAPUCHO, 2008).

Alguns critérios são úteis para minimizar a dificuldade de reconhecer as RAMs e diferenciá-las dos mecanismos fisiológicos e patológicos de diferentes doenças. Deve-se proceder da seguinte maneira: i) certificar-se de que o paciente utilizou o medicamento prescrito e na dose recomendada; ii) questionar se a RAM suspeita ocorreu após a administração do medicamento; iii) determinar se o intervalo de tempo entre o início do tratamento com o medicamento e o início do evento é plausível; iv) avaliar o que ocorreu com a suspeita RAM após a descontinuidade do uso do medicamento e, se reiniciado, monitorar a ocorrência de quaisquer eventos adversos; v) analisar as causas alternativas que poderiam explicar a reação; vi) verificar, na literatura e na experiência profissional, a existência de reações prévias descritas sobre essa reação (FIGUEIREDO *et al*, 2009).

### **3.4 Reações Adversas aos Medicamentos utilizados no tratamento da DC**

Os aminossalicilatos incluem a SSZ e a MSZ. Os efeitos colaterais da SSZ podem ser doses-dependente ou independente. Os efeitos doses-dependente são mais comuns e, em geral, estão relacionados com a toxicidade de níveis séricos elevados de sulfapiridina, em pacientes com baixa capacidade hepática de acetilação da droga. Os principais são náuseas, vômitos e cefaleia. Podem ocorrer também hemólise e oligospermia. Menos frequentes, os efeitos doses-independente ocorrem por hipersensibilidade, entre estes estão febre, *rash* cutâneo, síndrome de Stevens Johnson, hepatite e pancreatite (CATAPANI, 2010).

Efeitos adversos da MSZ: dores de cabeça, reações alérgicas (dores nas juntas, febre, coceira, erupção cutânea), sensibilidade aumentada aos raios solares, queda de cabelo, dores abdominais, náusea, vômitos, perda de apetite, diarreia, diarreia com sangue, tonturas, rinite, cansaço ou fraqueza; efeitos adversos mais raros: hepatite medicamentosa, pancreatite e pericardite (BRASIL, 2014).

Os corticoides (hidrocortisona, prednisona e metilprednisolona) constituem, até o momento, os medicamentos de escolha para induzir a remissão na DC. Em geral, doses acima de 40mg/dia acrescentam pouca eficácia e mais efeitos colaterais, mas a dose pode chegar a 60mg/dia. Deve ser evitada por longos períodos (>2 a 3 meses), ainda que em doses baixas, devido a seus efeitos colaterais: aumento do apetite e do peso, edema, insônia, labilidade emocional, psicose, acne, síndrome de Cushing, osteoporose, osteonecrose, retardo de crescimento, supressão do eixo hipotalâmico-hipófise-adrenal, infecções, miopatia, catarata,

atrofia de pele, estrias, equimose, fígado gorduroso, diabetes, hipertensão, glaucoma e pancreatite aguda (CATAPANI, 2010).

Inicialmente, a imunossupressão como forma de tratamento era apenas considerada nas situações de leucemia e transplante de órgãos. Com o tempo, contudo, descoberto que os fármacos imunossupressores eram capazes de modular o sistema imunitário a longo prazo, o que foi posteriormente extrapolado para todos os pacientes com patologias de possível etiologia auto-imune. Entre os efeitos de menor gravidade da AZA, estão as reações de hipersensibilidade, pancreatite e hepatite secundária a fármacos; já um efeito secundário severo pode estar relacionado com o estado de supressão da atividade da medula óssea (DIGNASS *et al*, 2010).

Os efeitos adversos do MTX são: convulsões, confusão mental, febre, calafrios, sonolência, queda de cabelo, espinhas e furúnculos, alergias de pele, sensibilidade à luz, alterações da pigmentação da pele, formação de bolhas e perda de regiões da pele e de mucosas (síndrome de Stevens Johnson e necrólise epidérmica tóxica), náusea, vômitos, perda de apetite, inflamação na boca, úlceras de trato gastrointestinal, problemas no fígado, diminuição das células brancas do sangue e das plaquetas, problemas nos rins, problemas nos pulmões, diminuição das defesas imunológicas do organismo com ocorrência de infecções (BRASIL, 2014).

Os efeitos colaterais da CCP são frequentes, podendo chegar a 50%: parestesia, hipertensão arterial, hipertricose, insuficiência renal, cefaleia, infecções oportunistas, hiperplasia gengival, tonturas e anafilaxia (CATAPANI, 2010).

Quanto à antibioticoterapia, o uso prolongado do MTZ, eficaz na doença perianal, está relacionado a riscos de neuropatia periférica (LEITE; MATHEUS, 2012).

A perfusão do IFX tem sido associada a reações agudas, incluindo reações de hipersensibilidade tardia e choque anafilático. Seus efeitos podem ocorrer em segundos ou em poucas horas após administração. Para evitar tal situação, os pacientes podem ser pré-tratados, por exemplo, com um anti-histamínico, HCT e/ou paracetamol, a fim de prevenir a ocorrência destes efeitos. De acordo com os estudos, a monoterapia com IFX está relacionada com a maior proporção das reações por perfusão quando comparada a terapia combinada de IFX + AZA. Pacientes que utilizam a terapia anti-TNF são mais susceptíveis à infecção oportunista pela diminuição da disponibilidade de células imunológicas no corpo. Com isso, é importante a verificação constante da atividade e/ou latência de certas doenças, como tuberculose ou fístulas supurativas, antes do início do tratamento com IFX. Não pode ser excluído o possível desenvolvimento de linfoma hepatoesplênico de linfócitos T nos usuários de IFX,

principalmente quando a terapêutica é concomitante à AZA ou 6-MP (LEITE ; MATHEUS, 2012).

Os efeitos adversos do ADA são: infecção do trato respiratório superior, dor, inchaço, vermelhidão e prurido no local da injeção; outras reações: vários tipos de infecções (respiratórias, urinárias, dermatológicas), linfopenia, anemia, dor de cabeça, dormências, hipertensão, tosse, dor nasofaríngea, congestão nasal, distúrbios gastrointestinais (náusea, dor abdominal), distúrbios cutâneos e subcutâneos, fadiga e fraqueza; algumas precauções devem ser tomadas em relação à possível reativação do vírus da hepatite B em portadores crônicos do vírus, ou em casos de infecções localizadas e crônicas; pode facilitar o estabelecimento ou agravar infecções fúngicas e bacterianas (BRASIL, 2014).

### **3.5 NOTIVISA**

O NOTIVISA é um sistema informatizado na plataforma web, previsto pela Portaria nº 1.660, de 22 de Julho de 2009, Portaria nº 529, de 1 de Abril de 2013, do Ministério da Saúde, e RDC nº 36, de 25 de Julho de 2013, da ANVISA, e desenvolvido para receber as notificações de incidentes (uma situação ou um evento ou uma circunstância que poderia ter resultado, ou resultou, em dano desnecessário à saúde), eventos adversos (EA) e queixas técnicas (QT) relacionadas ao uso de produtos e de serviços sob vigilância sanitária.

As informações recebidas pelo NOTIVISA servem para: subsidiar o SNVS na identificação de reações adversas ou efeitos não-desejados dos produtos; aperfeiçoar o conhecimento sobre os efeitos dos produtos e, quando indicado, alterar recomendações sobre seu uso e cuidados; e promover ações de proteção à Saúde Pública por meio da regulação dos produtos comercializados no País. É importante lembrar que nem toda notificação gera uma medida sanitária, seja ela regulatória ou não. Muitas vezes é necessário um conjunto de notificações para que as informações geradas sejam consistentes a ponto de desencadear ações por parte do SNVS. Por isso é importante notificar sempre que houver suspeita de um incidente, evento adverso ou queixa técnica.

As notificações podem ser feitas por: profissionais de serviços de saúde (Núcleos de Segurança do Paciente, Hospitais, Clínicas, Hemocentros, Laboratórios, CIAT's, dentre outros), profissionais/técnicos da ANVISA, das Vigilâncias Sanitárias Estaduais e Municipais, das Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde, profissionais de Laboratórios de Saúde Pública, Universidades/Centros de pesquisa, profissionais que atuam em drogarias e farmácias, profissionais das empresas detentoras de registro de produtos sob vigilância

sanitária (fabricantes, importadores e distribuidores), profissionais de saúde liberais e Cidadãos (pacientes, familiares, acompanhantes, cuidadores e outros).

Para acessar o Sistema, é preciso se cadastrar de acordo com a categoria do notificante. Por exemplo, profissional liberal deve se cadastrar como Profissional de Saúde, mas se for um profissional vinculado a alguma instituição/empresa, deve ser providenciado o cadastro institucional. Os cidadãos poderão notificar EA e QT por meio dos formulários próprios de notificação.

Os notificadores podem notificar casos confirmados ou suspeitos de incidentes, eventos adversos e queixas técnicas. Após o envio da notificação, o notificante é informado sobre o seu recebimento pelo Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS). Além do próprio notificante, terão acesso à notificação a ANVISA e Vigilâncias Sanitárias Municipais e Estaduais. Ao receber a notificação, o ente competente do SNVS analisa a notificação de acordo com a gravidade, previsibilidade (se o evento era esperado ou não), relação causal entre o evento descrito e o produto e o risco associado ao evento adverso/queixa técnica. De acordo com essa análise, várias ações podem ser adotadas pelo SNVS, tais como o agrupamento das notificações até que mais informações (ou outras notificações) sejam recebidas, abertura de processo de investigação, realização de inspeções nos estabelecimentos envolvidos, coleta de amostras para análise fiscal, elaboração e divulgação de alertas e informes, alteração nas bulas/rótulos dos produtos, restrição de uso ou comercialização, interdição de lotes ou cancelamento de registro. As notificações enviadas são mantidas sob sigilo. Caso seja necessário o SNVS entrará em contato com o notificador para esclarecer dúvidas, obter informações adicionais ou acompanhar os desdobramentos do caso notificado.

Para inserir uma notificação no NOTIVISA é utilizado um login (e-mail cadastrado) e uma senha de acesso gerado no cadastramento do notificador. Deve ser utilizado o navegador Internet Explorer. A tela inicial compreende os dados pessoais do notificador, o produto motivo da notificação e a pergunta se houve dano à saúde? Pergunta que determina que tipo de formulário será utilizado pelo notificador. Se a resposta for sim, é acessado um formulário de Evento Adverso a Medicamento, se a resposta for não, é acessado o formulário de Queixa Técnica. Evento adverso a medicamento é ocorrência médica desfavorável, que pode ocorrer durante o tratamento com um medicamento, mas que não possui, necessariamente, relação causal com esse tratamento e Queixa Técnica é qualquer notificação de suspeita de alteração ou irregularidade de um produto/empresa relacionada a aspectos técnicos ou legais, que poderá ou não causar dano à saúde individual e coletiva. São exemplos de situações que podem ser notificadas como queixa técnica: detecção de empresa sem Autorização de

Funcionamento de Empresa (AFE), medicamentos sem registro, produtos falsificados e desvio da qualidade de medicamentos.

O formulário de Evento Adverso é composto de 5 partes: a primeira se refere ao evento adverso em si, pede a data em que a notificação foi recebida, telefone do notificador, detalhamento do evento adverso, dados do evento adverso e evolução do paciente; no cadastro de dados do evento adverso, aparece uma nova tela onde o cadastramento é feito de acordo como o dicionário WHO-ART (terminologia de Reações Adversas da Organização Mundial de Saúde -World Health Organization Adverse Reaction Terminology); há também necessidade de informar a causalidade, descrição em bula, datas de início e fim do evento adverso e local onde ocorreu o mesmo; a segunda parte, se refere aos medicamentos/empresa, sendo necessário informar os medicamentos suspeitos (cadastro da medicação suspeita e dados do fabricante), os medicamentos concomitantes (cadastro de medicações concomitantes) e a lista de ações adotadas; a terceira parte diz respeito ao paciente ou usuário, onde devemos preencher as iniciais do nome do paciente, sexo, data do nascimento, idade, peso e altura no momento do evento adverso, raça, história clínica do paciente e resultado de exames complementares; a quarta parte, pede outras informações acerca de forma de orientação para aquisição do medicamento, nota fiscal do produto, alterações do produto, providências adotadas após identificação do problema, a possibilidade de amostras íntegras e rótulos do produto para coleta; a quinta parte, relaciona todas as pendências da sua notificação, orientando a correção de itens antes do envio.

Na divisória “Pendências” o preparador do formulário poderá visualizar todos os campos obrigatórios do formulário não preenchidos. À medida que os campos do formulário estiverem sendo completados e salvos, as informações nesta divisória irão automaticamente desaparecendo. Após as correções, o sistema valida a notificação e já pode ser enviada, gerando um número para posterior acompanhamento das mesmas.

O Sistema NOTIVISA, quando da situação de uma notificação enviada, denomina as mesmas de: **Em Retificação**: situação de uma notificação quando, o notificador solicita alteração (retificação) por meio da criação de uma notificação retificadora. Não será possível a alteração desta situação; **Enviada**: situação de uma notificação quando essa é recebida pelo SNVS até o encaminhamento da mesma para investigação. A alteração desta situação para “Em análise” ou “Concluída” será realizada pelo Técnico SNVS; **Retificada**: situação de uma notificação quando, após o envio ao SNVS, o notificador realizou alteração (retificação) da mesma. Não será possível a alteração desta situação; **Em Análise**: situação de uma notificação quando essa é recebida pelo SNVS para investigação até o encaminhamento da mesma para a conclusão. A alteração desta situação para “Concluída” será realizada pelo

Técnico SNVS; **Em Agrupamento**: situação que a ANVISA julga não necessitar de investigação num primeiro momento, aguardando novas notificações; **Concluída**: situação da notificação após a conclusão da investigação pelo Técnico SNVS.

Para o desfecho da investigação das notificações são apresentadas as seguintes opções: Confirmado, Provável, Possível, Improvável, Inconclusivo e Descartado. Esta classificação é semelhante à classificação utilizada por Naranjo *at al* (1981).

## **4 MATERIAL E MÉTODOS**

### **4.1 Tipo de estudo**

Tratou-se de um estudo de coorte retrospectivo não controlado, visto que não há formação de grupo controle simultâneo para comparação. A pesquisa foi baseada na coleta de dados dos prontuários de pacientes ambulatoriais portadores de DC, a fim de identificar possíveis reações adversas ao tratamento farmacológico convencional e/ou com imunobiológicos. A pesquisa ocorreu entre agosto de 2014 e junho de 2015.

### **4.2 Questões de ética**

O projeto referente a esta pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com seres humanos da Universidade Federal do Piauí (C.A.A.E. 31619513.9.0000.5214), mediante cadastro do projeto na plataforma Brasil (Anexo 3) e pela coordenação de ensino e pesquisa do Hospital Universitário (HU), como também foram respeitados todos os direitos dos portadores de Doença de Crohn ao anonimato e à autonomia.

### **4.3 Instrumentos**

4.3.1 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, os pacientes que participaram do projeto de acompanhamento farmacoterapêutico realizado no Hospital Universitário para pacientes portadores de DC já haviam aceitado e assinado o termo (Anexo 1). Para o restante dos pacientes, por se tratar de um estudo de coorte retrospectivo não houve a necessidade da utilização do Termo de Consentimento, apenas a dispensa do termo pelo Comitê de Ética.

4.3.2 Ficha de Notificação de Reação Adversa a Medicamentos, para o registro das informações obtidas, em que constam informações pertinentes sobre a história clínica, dados dos pacientes, hipótese diagnóstica, anamnese farmacológica, Índice de Atividade da Doença de Crohn, reações adversas ao tratamento farmacológico e outros dados de importância para o projeto (Apêndice 1).

4.3.3 NOTIVISA, sistema informatizado na plataforma web, desenvolvido para receber as notificações de incidentes (uma situação ou um evento ou uma circunstância que poderia ter resultado, ou resultou, em dano desnecessário à saúde), eventos adversos (EA) e queixas técnicas (QT) relacionadas ao uso de produtos e de serviços sob vigilância sanitária.

#### **4.4 Local de estudo**

O projeto baseado no estudo de farmacovigilância do tratamento farmacológico convencional e/ou com imunobiológicos em pacientes portadores da DC foi desenvolvido no Hospital Universitário (HU) da Universidade Federal do Piauí – Campus Ministro Petrônio Portella, localizado na Avenida Universitária, sem número, bairro Ininga do município de Teresina, Piauí. Trata-se de um hospital geral com nível de atenção terciário e com esfera administrativa federal mantida pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Possui 165 leitos e atende todo o estado do Piauí e estados vizinhos.

O HU conta com um serviço de acompanhamento clínico de pacientes portadores da Doença de Crohn, assistindo no momento atual um número de 77 pacientes. O serviço é acompanhado por uma equipe multiprofissional constituída de médicos, farmacêuticos, enfermeiros, nutricionistas, assistentes sociais e educadores físicos. A amostra foi constituída por portadores da DC que possuíam prontuário médico no HU, independente do sexo e da faixa etária que iniciaram ou estiveram fazendo tratamento farmacológico convencional e/ou com imunobiológicos isoladamente ou em associação na Unidade do Aparelho Digestivo do HU-UFPI. Os prontuários datam de Outubro/2004 a Maio/2015.

#### **4.5 Coleta de dados**

A coleta de dados foi realizada durante o período de agosto de 2014 a junho de 2015. O estudo foi realizado através da análise de prontuários dos usuários. Foram pesquisados: a) variáveis de identificação do paciente: sexo, idade no momento do diagnóstico, idade no início dos sintomas, raça, profissão, estado civil, grau de instrução e naturalidade. b) variáveis referentes à história clínica como número de sintomas, IADC, uso de medicamentos e reações adversas suspeitas ao tratamento farmacológico convencional e/ou com imunobiológicos.

#### **4.6 Critérios de inclusão**

Pacientes portadores de DC, que fizeram uso do tratamento convencional e/ou com imunobiológicos de forma isolada ou em associação e que tinham prontuário arquivado na Unidade de Regulação do HU-UFPI.

#### **4.7 Critérios de exclusão**

Pacientes que não possuíam prontuários disponíveis no Hospital Universitário para a realização da coleta de dados.

#### **4.8 Análise de dados**

Os dados foram analisados usando o programa estatístico SPSS (versão 20.0). Com os dados descritivos foram calculados a média. Outros dados foram feitos teste de ANOVA e o Coeficiente de Tukey. O tamanho da amostra foi de 75 pacientes portadores de DC, representando os indivíduos com DC que possuíam prontuários no HU-UFPI. Foram confeccionadas 75 fichas de acompanhamento de paciente com reação adversa a medicamento (apêndice 1). Após a realização destas fichas, notificamos as possíveis reações adversas a medicamentos relacionadas a cada paciente no NOTIVISA, no site da ANVISA. Todos os dados coletados foram analisados e comparados com a literatura.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com dados epidemiológicos disponibilizados a nível mundial, a incidência da DC é aproximadamente de 5-10 novos casos em 100 mil indivíduos por ano e a evidência científica diz que este valor tem tendência a aumentar. As taxas de incidência tendem a ser superiores nos países do norte da Europa e da América do Norte, áreas geográficas associadas a países desenvolvidos que estão historicamente relacionados com os primeiros casos documentados de DII. Países em vias de desenvolvimento, em comparação, têm tendência a apresentar taxas de incidência mais baixas (APARÍCIO, 2013).

Uma recente pesquisa epidemiológica estima que aproximadamente 4 milhões de pessoas ao redor do mundo tem ou DC ou RCU, com 1,4 milhão destas ocorrendo nos Estados Unidos. O Brasil ainda é considerado uma área de baixa prevalência de DII, apesar do significativo incremento na incidência destas doenças informada na literatura nacional. Em nosso país, estas doenças não são consideradas de notificação compulsória, o que nos leva a pensar que talvez as DII estejam sendo subdiagnosticadas (BARROS *et al*, 2014).

### 5.1 Perfil da Amostra

Esse perfil compreendeu as seguintes variáveis: gênero, faixa etária no diagnóstico, faixa etária nos primeiros sintomas, estado civil, grau de instrução, profissão, raça, naturalidade, fenótipo, comorbidades, hábitos sociais e história familiar.

Com relação ao gênero, de um total de 75 pacientes, 62,67% (47) eram do sexo masculino e 37,33% (28) do sexo feminino (Tabela 4). Foi verificada uma prevalência do sexo masculino, enquanto que Sans, 2006 informa que a DC afeta por igual ambos os sexos. Leite & Matheus (2012) relataram que a DC é mais frequente em mulheres. De acordo com estes estudos referidos, podemos perceber que na DC não há prevalência de gênero, podendo ocorrer diferentes resultados amostrais.

**Tabela 4.** Gênero dos portadores da Doença de Crohn em tratamento no HU- UFPI, Outubro/2004 a Maio/ 2015

Sexo	n	%
Masculino	47	62,67
Feminino	28	37,33
Total	75	100,00

**Fonte:** Prontuários do Hospital Universitário, UFPI.

A faixa etária dos pacientes portadores de DC no momento do diagnóstico foi muito semelhante para os adultos jovens de 20-30 anos (44,59%) e para os adultos mais velhos de 31-59 anos (40,54%) conforme Tabela 5. A faixa etária menos atingida foi a de idosos (60 anos ou mais), ficando com 2,7%. Os dados encontrados estão de acordo com a literatura em geral que relata ser uma doença de adultos jovens. Leite & Matheus (2012) diz que o maior número de casos surge tipicamente na segunda e terceira década de vida, ocorrendo outro pico entre os 60 e 80 anos.

**Tabela 5.** Faixa etária de diagnóstico e dos primeiros sintomas em portadores da DC em tratamento no HU- UFPI, Outubro/2004 a Maio/ 2015.

		n	%
<b>Faixa etária do diagnóstico</b>	13 a 19	9	12,16
	20 a 30	33	44,59
	31 a 59	30	40,54
	60 ou mais	2	2,70
	Total	74	100,00
<b>Faixa etária 1º sintomas</b>	11 a 19	17	23,94
	20 a 30	34	47,89
	31 a 59	18	25,35
	60 ou mais	2	2,82
	Total	71	100,00

**Fonte:** Prontuários do Hospital Universitário, UFPI.

Foi verificada também a faixa etária em que ocorreram os primeiros sintomas da DC. A faixa etária mais prevalente (20 a 30 anos-47,89%), segundo Tabela 5, coincidiu com a do diagnóstico, o que nos revela que o diagnóstico não está tão distante do início da doença. Este é um fator positivo, sinalizando o alcance destes pacientes ao Sistema de Saúde do Estado do Piauí, evitando um diagnóstico tardio.

A variável estado civil mostrou percentuais equilibrados entre solteiros (41,33%) e casados (48%) de acordo com a Tabela 6. O percentual de pacientes separados (2,67%) foi pequeno.

O grau de instrução entre os portadores da DC estudados foi bastante estratificado conforme Tabela 7, mostrando uma certa prevalência para os portadores com ensino médio completo (30,67%). A ocupação mais comum entre os avaliados foi a de dona de casa (14,67%) de acordo com a Tabela 8. O percentual de desempregados (12%), o de donas de

casa (14,67%), o de estudantes (12%) e o de outras profissões variadas (61,33%) revela que a DC pode atingir indivíduos de diversas categorias profissionais. Aparício (2013) relata que a evolução clínica da DC é caracterizada pela exacerbação e remissão dos sintomas e está associada a uma elevada taxa de morbidade, com 15% dos pacientes a serem considerados incapazes de trabalhar cerca de 5-10 anos após o diagnóstico. Os pacientes tendem a considerar o quadro clínico que lhes está associado como sendo embaraçoso e humilhante, o que pode resultar em perda de confiança e auto-estima e, em casos mais extremos, dificuldade em encontrar ou manter emprego.

**Tabela 6.** Estado Civil dos portadores da DC em tratamento no HU- UFPI, Outubro/ 2004 a Maio/ 2015.

<b>Estado civil</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Ignorado	06	8,00
Solteiro	31	41,33
Casado	36	48,00
Separado	02	2,67
Total	75	100,00

**Fonte:** Prontuários do Hospital Universitário, UFPI.

**Tabela 7.** Grau de Instrução dos portadores da DC em tratamento no HU- UFPI, Outubro/ 2004 a Maio/ 2015.

<b>Grau de instrução</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Ignorado	05	6,67
Analfabeto	02	2,67
Ens. Fund.	16	21,33
Inc.	09	12,00
Ens. Fund.	04	5,33
Com	23	30,67
Ens. Med. Inc.	06	8,00
Ens. Méd.	10	13,33
Com.	75	100,00
Ens. Sup. Inc.		
Ens. Sup.		
Com.		
Total		

**Fonte:** Prontuários do Hospital Universitário, UFPI.

**Tabela 8.** Profissão dos portadores da Doença de Crohn em tratamento no HU- UFPI, Outubro/2004 a Maio/ 2015.

<b>Profissão</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Ignorado	11	14,67
Representante comercial	1	1,33
Professor	3	4,00
Estudante	9	12,00
Do lar	11	14,67
Vendedor	1	1,33
Servidor público	1	1,33
Recepcionista	1	1,33
Desempregado	9	12,00
Cabelereiro	2	2,67
Biomédico	1	1,33
Lavrador	4	5,33
Costureira	2	2,67
Agente comunitário de saúde	1	1,33
Farmacêutico	1	1,33
Técnico em eletrônica	1	1,33
Soldador	1	1,33
Aposentado	4	5,33
Militar	1	1,33
Técnico da construção civil	1	1,33
Engenheiro civil	1	1,33
Microempresário	1	1,33
Auxiliar de serviços	2	2,67
Mecânico	1	1,33
Pescador	1	1,33
Autônomo	1	1,33
Repositor de supermercado	1	1,33
Arquiteto	1	1,33
<b>Total</b>	<b>75</b>	<b>100,00</b>

**Fonte:** Prontuários do Hospital Universitário, UFPI.

Com relação à raça mais encontrada entre os avaliados, a parda foi predominante (48%) como podemos observar na Tabela 9. Este fator se dá em virtude da nossa população ser muito miscigenada. Como era de se esperar, a naturalidade dos portadores de DC se concentrou em Teresina (36%) e em municípios piauienses (41,33%). Os pacientes

maranhenses (17,33%), como já é sabido, utilizam de maneira significativa o Sistema de Saúde do Estado do Piauí.

**Tabela 9.** Raça e Naturalidade dos portadores da DC em tratamento no HU- UFPI, Outubro/ 2004 a Maio/ 2015.

		N	%
<b>Raça</b>	Ignorada	19	25,33
	Branca	17	22,67
	Parda	36	48,00
	Negra	3	4,00
	Total	75	100,00
<b>Naturalidade</b>	Ignorado	4	5,33
	Teresina	27	36,00
	Outros		
	municípios do Piauí	31	41,33
	Maranhão	13	17,33
	Total	75	100,00

**Fonte:** Prontuários do Hospital Universitário, UFPI.

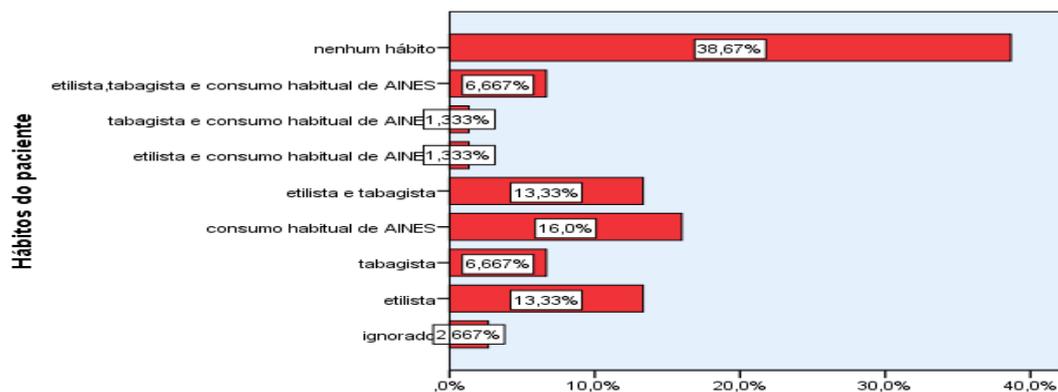
A Tabela 10 catalogou os fenótipos da DC na hipótese diagnóstica e no diagnóstico definitivo. O fenótipo mais comum foi o fistulizante, tanto na hipótese diagnóstica (41,33%) quanto no diagnóstico definitivo (44%). A RCU apareceu em 14,67% na hipótese diagnóstica, uma vez que a DC requer diagnóstico diferencial com a RCU, a outra principal doença inflamatória intestinal (ARAÚJO *et al*, 2008). A RCU e a DC são responsáveis por cerca de 80 a 90% dos casos de DII (APARÍCIO, 2013). A maioria dos doentes, quando do diagnóstico, tem doença na forma inflamatória, mas no intervalo de 20 anos ocorre alteração do fenótipo inflamatório para estenosante ou fistulizante, em 80% dos doentes (MAGRO *et al*, 2012).

**Tabela 10.** Fenótipos dos portadores da DC em tratamento no HU- Piauí, Outubro/ 2004 a Maio/ 2015.

		n	%
<b>Hipótese diagnóstica</b>	Doença de Crohn inflamatória	26	34,67
	Doença de Crohn fistulizante	31	41,33
	Doença de Crohn estenosante	7	9,33
	Retocolite Ulcerativa	11	14,67
	Total	75	100,00
<b>Diagnóstico definitivo</b>	Doença de Crohn inflamatória	31	41,33
	Doença de Crohn fistulizante	33	44,00
	Doença de Crohn estenosante	11	14,67
	Retocolite Ulcerativa	-	-
	Total	75	100,00

Fonte: Prontuários do Hospital Universitário, UFPI.

**Gráfico 1.** Hábitos sociais dos portadores de Doença de Crohn, Piauí, Outubro 2004 a Maio/2015.



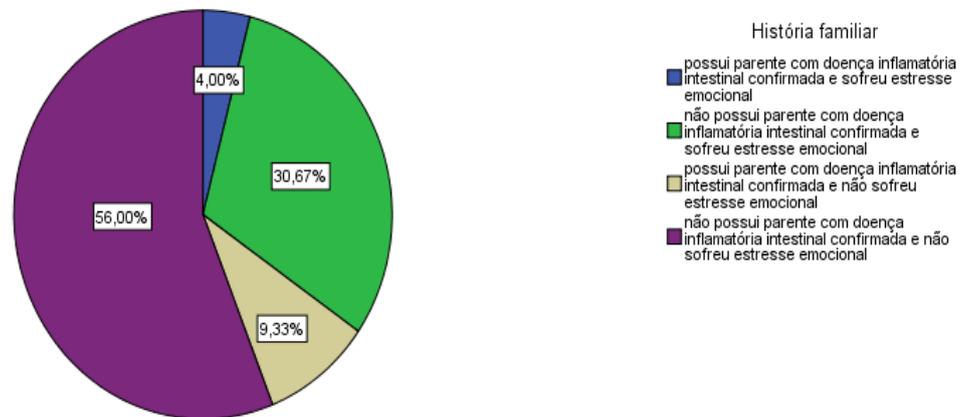
Fonte: Prontuários Hospital Universitário, UFPI.

Os hábitos tabágicos são considerados fator de risco para a DC, com os fumantes tendo duas vezes mais probabilidade de desenvolver a doença do que os não fumantes (APARÍCIO, 2013). Outros hábitos como o consumo habitual de AINES e etilismo também foram investigados em nossa pesquisa. Os pacientes tabagistas com DC devem receber orientação para parar de fumar. Além disso, existem dados na literatura sugerindo que esses pacientes devem evitar o uso de anti-inflamatórios não esteroides, que podem agravar as manifestações da doença (BRASIL, 2014). Observamos, de acordo com o Gráfico 1, que 38,67% dos pacientes avaliados nos prontuários não possuíam nenhum destes hábitos; 13,33% eram somente etilistas, 6,67% eram somente tabagistas e 16% eram somente consumidores de AINES, mostrando uma visão melhor desta situação, onde mais da metade (58,66%) dos avaliados ainda mantém pelo menos um dos hábitos sociais investigados.

O Gráfico 2 faz uma avaliação sobre a história familiar do portador de DC e a predisposição à doença. Investigamos a existência de parentes próximos também portadores de DII e a ocorrência de estresse emocional nos avaliados logo antes do início da doença. Mais da metade dos pacientes (56%) revelou não possuir nenhum parente com DII confirmada e também não ter sofrido estresse emocional. Apenas 4% possuía parente com DII confirmada e tinha sofrido estresse emocional. O percentual de 30,67% não possuía parente com DII confirmada, mas tinha sofrido estresse e 9,33% possuía parente com DII confirmada e não havia sofrido estresse. Foi bem importante o percentual de avaliados que sofreram estresse emocional, o que reflete o fator emocional da DC.

A anamnese deve incluir sintomas clínicos sugestivos de DII e história familiar porque parentes de primeiro grau de pacientes com DII têm um risco de 10 a 15 vezes para desenvolver DII. Após o diagnóstico da DC, o estresse emocional continua, como é extraído de Sarlo *at al* (2008) que relata que as respostas físicas e emocionais dos pacientes à doença são muito variáveis. A DC, caracterizada como crônica, pode trazer inúmeras perturbações para os acometidos, tanto pelo tratamento, que nem sempre é efetivo, quanto pelas alterações psicológicas, pois se trata de uma doença que tem várias repercussões na vida social do paciente. Sans (2006) relata que um estudo espanhol realizado por Barreiro *et al* (2006) avaliou a possível influência de uma série de variáveis clínicas e genéticas e concluiu que o hábito tabágico, a presença de manifestações extra-intestinais, assim como de familiares afetados de DC são fatores que se associam ao desenvolvimento de corticodependência.

**Gráfico 2.** Existência de parentes próximos e estresse emocional como fatores predisponentes À Doença de Crohn, Piauí, Outubro 2004 / Maio 2015.

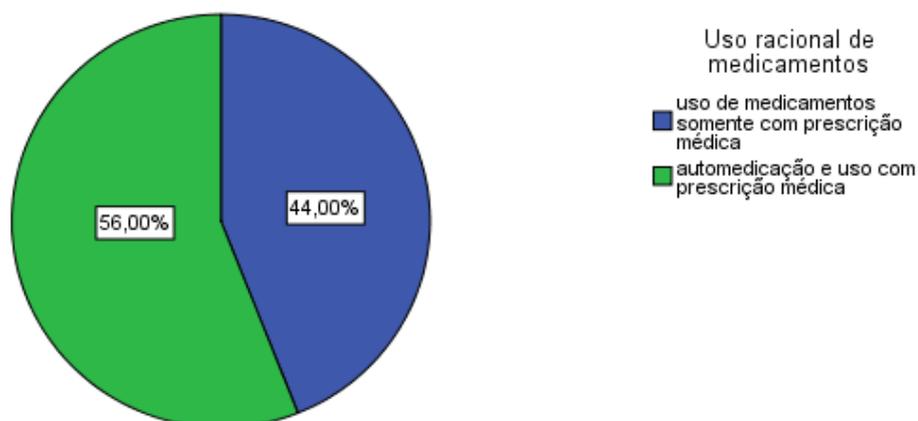


Fonte: Prontuários Hospital Universitário, UFPI

## 5.2 Medicamentos utilizados no tratamento da Doença de Crohn

De acordo com o Gráfico 3, podemos observar que 44% dos portadores de DC utilizaram seus medicamentos somente com prescrição médica e 56% utilizaram medicamentos tanto por automedicação quanto por prescrição médica. Melhorou bastante o acesso da população aos medicamentos mediante prescrição médica, mas a automedicação ainda está muito presente na nossa cultura em geral.

**Gráfico 3.** Uso Racional de Medicamentos pelos portadores de Doença de Crohn, Piauí, Outubro 2004 / Maio 2015.



Fonte: Prontuários Hospital Universitário, UFPI

O perfil de segurança da terapia atual e os resultados obtidos com novos fármacos que se englobam dentro da denominada terapia biológica foram os dois temas que suscitaram maior interesse na edição da Semana de Doenças Digestivas (DDW) realizada em Los Angeles, no mês de Maio/2006. A DC é uma das áreas da gastroenterologia em que se encontra uma maior atividade investigadora (SANS, 2006). O tratamento da DC é complexo, exigindo habilidades clínicas e cirúrgicas em algumas situações. O tratamento da DC é definido segundo a localização da doença, o grau de atividade e as complicações. As opções são individualizadas de acordo com a resposta sintomática e a tolerância ao tratamento. SSZ, MSZ e antibióticos não têm ação uniforme ao longo do trato gastrointestinal, enquanto corticosteroides, imunossupressores e terapias anti-TNF parecem ter uma ação mais constante em todos os segmentos gastrointestinais (BRASIL, 2014).

A Tabela 11 mostra os fármacos utilizados no tratamento da DC pelos pacientes avaliados no presente estudo, evidenciando o número de pacientes que utilizaram cada fármaco em número absoluto e em porcentagem. Os fármacos utilizados foram: sulfassalazina SSZ, MSZ, AZA, PDN, CFX, MTZ, IFX e ADA. HCT, MPL, MTX, CCP e ALP que estão presentes no PCDT da DC, 2014 não foram utilizados pelos pacientes avaliados. A AZA foi o fármaco mais prescrito aos portadores de DC (86,67%), em seguida, o IFX (76%) e depois a MSZ (58,67%). A AZA é, e provavelmente continue sendo nos próximos anos, o fármaco essencial no tratamento a longo prazo das DII, portanto é fundamental conhecer seu perfil de segurança (GOMOLLÓN, 2006).

É um fármaco utilizado desde longa data no tratamento da DII. Com a introdução de agentes biológicos, a AZA, como fármaco isolado, perdeu um pouco a sua expressão. Nos estudos SONIC e SUCESS foram demonstrados que os doentes com DC e RCU, de gravidade moderada a severa, tratados com IFX em associação a AZA tiveram maior probabilidade de

remissão clínica livre de corticóides relativamente aos doentes sob monoterapia com AZA. O valor da AZA no tratamento de manutenção da DII é sobejamente reconhecido e com custos muito inferiores aos agentes biológicos. Já a sua capacidade de indução de remissão foi questionada em meta-análise recente. Além disso, as tiopurinas mostraram apresentar um impacto positivo na qualidade de vida dos doentes com DII (SOUSA *et al*, 2014). A AZA e seu metabólito 6-MP são análogos das purinas com atividade imunossupressora, que são usados no tratamento de várias doenças auto-imunes. A AZA é um pró-fármaco que é rapidamente e completamente convertido em 6-MP dentro dos eritrócitos e outros tecidos por um processo não enzimático. A 6-MP pode ser metabolizado via metilação pela tiopurina-metiltransferase (TPMT), oxidado através da xantina-oxidase em ácido tioúrico ou nucleotídeo catabolizado em 6-tioguanina (6-TGN) pela hipoxantina-guanina-fosforibosiltransferase. Em suma, o efeito da AZA e 6-MP é o resultado da conversão intracelular em 6-TGN, que é fundamentalmente responsável pela atividade destas drogas através de suas incorporações em DNA e RNA de leucócitos como bases fraudulentas (LÓPEZ-MARTIN *et al*, 2011).

**Tabela 11.** Fármacos utilizados pelos portadores da DC em tratamento no HU- UFPI, Outubro/2004 a Maio/ 2015.

<b>Fármacos</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Sem fármaco	3	4,00
Sulfassalazina	3	4,00
Mesalazina	44	58,67
Azatioprina	65	86,67
Prednisona	31	41,33
Ciprofloxacino	13	17,33
Metronidazol	1	1,33
Infliximabe	57	76,00
Adalimumabe	9	12,00
Outros	4	5,33
Total	75	100,00

**Fonte:** Prontuários do Hospital Universitário, UFPI

Níveis muito elevados de 6-TGN se relacionam com um maior risco de toxicidade, enquanto que níveis baixos se relacionam com uma baixa eficácia do fármaco. O ALP é um inibidor da xantina-oxidase, enzima que metaboliza a 6-MP transformando em 6-ácido tioúrico, metabólito inativo, e pode favorecer indiretamente um incremento dos níveis de 6-

TGN. Não é descartado que o ALP possa atuar em outros níveis, inibindo inclusive a TPMT, favorecendo também por este mecanismo a elevação e diminuição respectivamente dos níveis de 6-TGN e de 6-metilmercaptipurina, metabólito implicado na hepatotoxicidade das tiopurinas. Deve ser evitado, dentro do possível, o tratamento simultâneo com ALP e AZA ou 6-MP e quando isto não for possível se recomenda que se reduza inclusive a quarta parte da dose habitual destes últimos fármacos e que o paciente tenha uma estrita monitorização analítica. Alguns autores valorizam os potenciais efeitos benéficos desta interação ao favorecer que a eficácia de AZA se incremente ou se obtenha com doses menores que as habituais, favorecendo a tolerância gastrointestinal e diminuindo o risco de hepatotoxicidade (MILLÁN et al, 2012). Foi visto, através da Tabela 11, que mostra os fármacos eleitos para o tratamento da DC no HU-UFPI que não foi contemplado o uso do ALP.

Os compostos tiopurínicos (fundamentalmente AZA) e os anticorpos monoclonais contra o TNF- $\alpha$  tem se transformado, nos últimos anos, nas pautas gerais dos tratamentos de crianças e adolescentes com DC. Existem dúvidas acerca de sua seguridade em longo prazo, com suspeitas fundadas de um maior risco de complicações infecciosas e/ou tumorais relacionadas com o uso destes fármacos imunomoduladores (DE CARPI E VAREA, 2008).

A determinação da enzima TPMT nos permite pautar a dose inicial individualizada de AZA. As determinações dos metabólitos tiopurínicos da AZA, a 6-TGN e a 6-MMP têm sido descritos como novos marcadores da atividade do fármaco (BELTRAN *et al*, 2008).

As tiopurinas AZA e 6-MP têm sido usadas com sucesso no tratamento da DII há mais de 30 anos, apesar de sua eficácia ainda ser atualmente muito discutida. Uma vez que seu tempo de ação é muito lento, podendo demorar cerca de 12-17 semanas para produzir o efeito terapêutico desejado, não é aconselhado o seu uso em monoterapia (APARÍCIO, 2013)

Em um estudo multicêntrico espanhol AZTEC, seus autores sugerem que o tratamento precoce com AZA em adultos com DC não se associa com uma melhor evolução, nem mesmo em pacientes com fatores de risco de mal prognóstico. Além disso, mais de um terço dos pacientes não necessitarão de imunossupressores ao longo do tratamento. Assim, estes dados não apóiam o uso generalizado de fármacos tiopurínicos em pacientes com DC desde o momento do diagnóstico (CHAPARRO, 2012).

O MTX é um antagonista do ácido fólico, usado inicialmente como agente quimioterápico nas neoplasias hematológicas (principalmente leucemias). Posteriormente, começou a ser utilizado com bons resultados por seu efeito imunossupressor no tratamento da psoríase, artrite reumatoide e na DII. O MTX é um análogo dos folatos, compete com o ácido folínico e com folato sérico para penetrar na célula. Uma vez no seu interior, a enzima folato-poliglutamase sintetase transforma o MTX em poliglutamatos, metabólitos de longa meia-

vida, causador de sua atividade anti-folato e de seus efeitos citotóxicos. Intracelularmente, o MTX e seus metabólitos inibem diferentes enzimas dependentes de folatos (principalmente a diidrofolato-redutase, enzima que intervem na síntese de purinas e pirimidinas, necessárias para a formação de RNA e DNA), assim como a conversão de hemocisteína a metionina (TOSCANO *et al*, 2009).

O MTX tem adquirido cada vez mais importância no tratamento da DC, uma vez que a sua administração intravenosa foi demonstrada como sendo eficaz na indução da remissão em pacientes com doença ativa e intolerante ou dependente da corticoterapia. Atualmente, tem sido utilizado, apesar de em uma escala muito menor, como imunossupressor de segunda escolha em pacientes com DC ativa que são resistentes ou não toleram a terapêutica com tiopurinas, com a vantagem em relação a estas de ter um tempo de ação mais rápido (APARÍCIO, 2013). Os pacientes com DC avaliados no presente trabalho não utilizaram em nenhum momento o MTX.

A CCP é um polipeptídeo cíclico formado por 11 aminoácidos produzido a partir do fungo *Beauveria lydia*. É um agente inibidor da calcineurina, lipofílico, com fortes propriedades hidrofóbicas, cuja absorção é variável. A CCP atua inibindo uma grande quantidade de citocinas pró- inflamatórias, especialmente a interleucina (IL) 2 e o IFN- $\gamma$ . Também atua sobre a imunidade celular; assim, tem sido observado um efeito anti-proliferativo dos linfócitos, mais acentuado nos T-helper CD4+ que nos T-supressores CD8+. Não interfere com a atividade dos monócitos, dos granulócitos ou dos macrófagos (TOSCANO *et al*, 2009).

O papel da CCP na DC, especialmente na presença de fístula, só foi comprovado em altas doses e os seus benefícios terapêuticos não ultrapassam os riscos associados aos seus efeitos adversos (LOFTUS, 2004). Não foram encontrados pacientes em uso desta medicação nesta pesquisa. O tacrolimo, um macrólido com ação imunomoduladora, está em investigação como alternativa terapêutica à CCP, tem a vantagem de ser muito bem absorvido pela mucosa gastrointestinal, podendo ser administrado oralmente com sucesso, mesmo nos pacientes com a mucosa intestinal extremamente danificada. Os efeitos secundários observados não implicaram grande severidade e foram facilmente tratados (HANAUER, 2007). O tacrolimo não consta no PCDT da DC, 2014.

A prednisona deverá ser iniciada nos pacientes diagnosticados com DC moderada a severa, exceto naqueles com presença de abscesso ou perfuração, situações que deverão ser controladas com antibióticos e/ou cirurgia (APARÍCIO, 2013). No estudo, 44,33% dos avaliados utilizavam prednisona no seu tratamento farmacológico.

Quando a doença é de moderada a severa, o tratamento é feito à base de prednisona diária na sua forma oral, tópica ou intravenosa até à remissão dos sintomas ou ao aparecimento de efeitos secundários associados ao uso prolongado de corticoides, nomeadamente síndrome de Cushing, osteoporose, diabetes e infecções oportunistas. A corticoterapia, contudo, apesar de considerada muito eficaz na indução da remissão da doença, não é eficaz como tratamento de manutenção (LOFTUS, 2004).

A hipótese de que a DC pode ser consequência de uma atividade exacerbada da flora bacteriana intestinal levou à utilização de antibióticos, nomeadamente o MTZ, no seu tratamento (DIGNASS *et al*, 2010).

Globalmente, a terapêutica da DC se dividiu em 2 estratégias: “step-up”, o tratamento sequencial tradicional, versus “top down”, que se traduz no uso precoce de imunossuppressores e/ou biológicos (MAGRO *et al*, 2012).

O advento dos imunossuppressores e dos agentes biológicos revolucionou a abordagem terapêutica à DC (abordagem top-down), com cerca de 80% dos pacientes relatando melhoria sintomática acentuada e 50% relatando entrar mesmo em remissão. Estudos efetuados por Hyams e colaboradores em populações pediátricas evidenciaram resultados igualmente positivos, com cerca de 85% das crianças e adolescentes entrando em remissão sem necessidade de corticoterapia, o que reforça a ideia que os imunomoduladores, quando utilizados numa fase inicial do tratamento, têm a capacidade de alterar a história natural da DC (APARÍCIO, 2013). Pode ser observado também na Tabela 11, que a Unidade do Aparelho Digestivo do HU-UFPI utiliza principalmente a abordagem “top-down” para tratar seus pacientes graves, tendo 76% dos mesmos utilizado IFX, 12%, ADA e 86,67%, AZA.

O IFX é uma imunoglobulina quimérica (25% de sequência murina e 75% de sequência humana) que se liga ao TNF alfa fixado à membrana, podendo provocar a destruição dessas células por citotoxicidade mediada por células ou induzida por anticorpo. Desse modo, o fármaco pode reduzir populações específicas de células inflamatórias sub-epiteliais. Além disso, ele é responsável pela redução da frequência das exacerbações agudas em aproximadamente 66% em pacientes com DC moderada a grave, e facilita o fechamento das fístulas enterocutâneas associadas a essa doença. Evidências sugerem que o fármaco também é eficaz para manter a remissão e evitar recidivas das fístulas (LEITE; MATHEUS, 2012).

Para a maioria das enfermidades em que utilizado, o IFX tem sido administrado na dose de 3-5mg/kg nas semanas 0, 2 e 6 e posteriormente a cada 8 semanas. O ADA é um fármaco de administração subcutânea ou intravenosa e a dose que habitualmente se administra é de 40mg a cada 2 semanas (DIAZ-LEY *et al*, 2007).

O ADA é um anticorpo monoclonal recombinante do tipo IgG1, totalmente humano, assim supõe ser menos imunogênico que os anticorpos anti-TNF de origem murina ou quimérico (DIAZ-LEY *et al*, 2007). Inibe a ação do TNF- $\alpha$  ao bloquear seus receptores de superfícies celulares. Está indicado seu uso no tratamento da espondilite anquilosante, a artrite psoriática, a psoríase em placas, a artrite reumatoide, a artrite idiopática juvenil e a DC (TOSCANO *et al*, 2009).

Na maioria dos doentes com DC com necessidade de iniciar anti-TNF, a manutenção de terapêutica biológica deverá se prolongar por tempo indeterminado. Atualmente, não existem dados de elevado nível de evidência que indiquem de forma clara quando cessar o tratamento com anti-TNF. Existem, no entanto, fatores indiretos que poderão auxiliar na decisão de parar os biológicos e na seleção dos doentes com menor risco de recidiva após a sua suspensão. Estes elementos incluem: a história natural da doença, os dados obtidos de estudos com imunomoduladores, a segurança em longo prazo dos biológicos, estudos de custo-efetividade do tratamento anti-TNF, dados preliminares de escassos estudos, bem como potenciais riscos de reintrodução do tratamento (MAGRO *et al*, 2012).

Há um consenso que informa que todas as terapias anti-TNF possuem eficácia e segurança similares, porém esta informação deve ser bem analisada devido ao fato de o ADA estar no mercado há muito menos tempo que o IFX, possuindo assim poucos dados no estudo de fase IV ideal para continuidade de sua comercialização. Porém a utilização subcutânea acaba sendo preferencial à intravenosa, especialmente no âmbito não-ambulatorial do primeiro, sendo um fator determinante na utilização desta classe de fármacos (LEITE; MATHEUS, 2012). O percentual de pacientes da nossa pesquisa que utilizaram ADA (12%), sempre foram depois da tentativa de terapia com o IFX. Observamos que os prescritores do Sistema de Saúde do Piauí valorizam os estudos de fase IV, objetivo crucial do presente trabalho.

Existem resultados controversos acerca dos benefícios do tratamento concomitante com AZA e IFX em pacientes que previamente a AZA tem fracassado. O ADA é um anticorpo monoclonal inteiramente humano, o que se supõe que seja menos imunogênico. A evidência do tratamento concomitante com ADA é mais escassa e ainda mais debatida que com IFX. Reenaers *et al* apresentaram os resultados de um estudo que avaliou se o tratamento combinado com AZA e ADA era mais eficaz que o tratamento com ADA em monoterapia na DC. A administração do tratamento combinado no primeiro semestre se associou com uma maior duração da remissão clínica e uma menor necessidade de intensificação do tratamento, porém, os requerimentos de cirurgia e a aparição de complicações perianais foram similares em ambos os grupos (CHAPARRO, 2012). Nesta pesquisa, os 12% dos pacientes

que utilizaram ADA, o fizeram em associação com a AZA. Já pacientes que utilizaram IFX (76%), a maioria fez em associação com a AZA, mais existem pacientes que utilizaram IFX em monoterapia.

A resposta ao tratamento deve ser avaliada ao longo de várias semanas; regra geral, a melhora sintomática começa a ser evidenciada cerca de 2-4 semanas após o início do tratamento e atinge a sua resposta máxima às 12-16 semanas. O tratamento, quando bem tolerado, deve ser continuado até a total remissão dos sintomas ou até deixar de existir resposta clínica. Os pacientes que atingem a remissão são então propostos para uma terapia de manutenção que previna a recaída; aqueles que permanecem sintomáticos devem tentar uma terapêutica alternativa (APARÍCIO, 2013).

Com os estudos realizados e os excelentes resultados obtidos, atualmente se considera que o tratamento da DC deve ir além do simples fornecimento do controle sintomático, objetivando a modificação do curso da doença. Levantaram conhecimento e expectativas das metas de tratamento que podem ser realizadas: indução de resposta rápida e controle da remissão por esteroides; alcançar e controlar o tratamento da mucosa; melhorar a qualidade de vida do paciente, evitar riscos de hospitalização e cirurgia; prevenir mortalidade relacionada à doença; e evitar morbidade/mortalidade relacionada ao tratamento. A cura da mucosa está se tornando um parâmetro cada vez mais importante, como alguns estudos têm demonstrado sua vinculação a reduções nas hospitalizações e cirurgias, assim como remissão em longo prazo. Alcançar estes objetivos exigirá controle rápido e sustentável da inflamação e gestão adequadas com uso mais intensivo e mais cedo de terapia biológica na maioria dos pacientes (LEITE; MATHEUS, 2012).

**Tabela 12.** CDAI médio e desvio padrão em relação aos sintomas iniciais em portadores da Doença de Crohn. Piauí, Outubro/2004 a Maio/ 2015.

<b>CDAI no momento do diagnóstico</b>			
		<b>Média +/- DP</b>	<b>p</b>
<b>Nº de sintomas no diagnóstico</b>	< 5	190	0,015
	6 a 10	334	0,017
	> 10	523	0,184

**Fonte:** Prontuários do Hospital Universitário, UFPI.

A Tabela 12 apresenta uma correlação do CDAI médio com o número de sintomas apresentados na data do diagnóstico. Para os pacientes que apresentaram até 6 sintomas, o CDAI médio foi de 190, correspondendo a uma atividade leve a moderada da doença. Os pacientes que apresentaram de 6 a 10 sintomas, o CDAI médio foi 334, com a atividade da

doença em estágio de moderado a grave. Já para os pacientes com mais de 10 sintomas, o CDAI médio foi 523, a doença estando em grau grave a fulminante. Observamos nesta tabela que o CDAI aumentou proporcionalmente ao número de sintomas relatados quando do diagnóstico da DC. Para os dados desta tabela, foi feito o teste estatístico ANOVA, onde foi constatado que existe diferença entre o CDAI médio em relação ao número de sintomas apresentados no diagnóstico ( $p=0,015$ ). O Teste de Tukey mostrou que o CDAI médio em pacientes com menos de 5 sintomas é diferente do que tem mais 10 sintomas ( $p=0,017$ ), porém não difere dos portadores que apresentaram 6 a 10 sintomas. Também não existe diferença no CDAI médio entre os pacientes que apresentaram 6 a 10 sintomas com relação aos que apresentaram mais de 10 sintomas ( $p=0,184$ ).

A atividade da doença pode ser agrupada em leve, moderada e grave mesmo que não exista uma definição exata desta classificação. Na maioria dos ensaios, o índice de atividade da doença de Crohn (CDAI) é usado, mas a maioria dos médicos consideram o CDAI complexo para a prática clínica. Este índice é uma contagem de pontos e constituído de oito itens (frequência de fezes, dor abdominal, bem-estar geral, presença de complicações, massa abdominal, uso de antidiarreicos, hematócrito e perda de peso), que são multiplicados cada um por um fator de ponderação e, posteriormente somados. A remissão da doença é definida com CDAI  $<150$  e doença grave com um CDAI  $>450$ . Em contraste com CDAI, o índice Harvey-Bradshaw consiste somente de parâmetros clínicos: bem-estar geral, dor abdominal, número de fezes líquidas, massa abdominal e complicações com uma contagem de um ponto para cada parâmetro positivo. (LAASS *et al*, 2014). Nos prontuários analisados neste trabalho, o CDAI era realizado com frequência, a cada nova consulta e também no dia da infusão com IFX.

Dentro do manejo terapêutico dos pacientes com DII, um dos aspectos mais importantes é conseguir um adequado cumprimento do tratamento farmacológico para conseguir a máxima eficácia terapêutica possível e efetuar uma correta monitorização deste com a finalidade de detectar precocemente a aparição de possíveis efeitos adversos (ÁLVAREZ *et al*, 2012).

### **5.3 Reações Adversas aos Medicamentos utilizados na DC**

A Tabela 13 mostra a reação adversa suspeita atribuída ao fármaco SSZ. Esta foi a única reação verificada nesta pesquisa atribuída a este fármaco. Esta reação foi considerada “concluída” pelo NOTIVISA-ANVISA.

**Tabela 13.** Reação Adversa suspeita ao medicamento Sulfassalazina em portadores de Doença de Crohn. Piauí, Outubro / 2004 a Maio/ 2015.

	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Hiperemia conjuntival</b>	1	100,00
Total	1	100,00

**Fonte:** Prontuários do Hospital Universitário, UFPI

A Tabela 14 mostra as reações adversas suspeitas atribuídas ao fármaco MSZ. Foram encontradas um total de 42 reações para este fármaco, sendo 12 consideradas “concluídas” pelo NOTIVISA-ANVISA. Foram 1 de ansiedade, 2 de anorexia, 2 de disúria, 1 de astenia, 1 de alopecia, 1 de afta, 1 de febre, 1 de leucopenia e 2 de reações oculares.

**Tabela 14.** Reações Adversas suspeitas ao medicamento Mesalazina em portadores de Doença de Crohn. Piauí, Outubro / 2004 a Maio/ 2015.

	<b>n</b>	<b>%</b>
Mal estar geral	1	2,38
Ulceração genital	1	2,38
Cefaleia	2	4,76
Astenia	2	4,76
Mialgia	1	2,38
Afta	2	4,76
Anorexia	2	4,76
Ansiedade	1	2,38
Tontura	3	7,14
Disúria	2	4,88
Alopécia	1	2,38
Tosse	1	2,38
Síndrome de Stevens Johnson	2	2,38
Febre	2	4,76
Palidez	2	4,76
Leucopenia	1	2,38
Reações dermatológicas	2	4,76
Reações gastrointestinais	4	9,52
Reações oculares	10	23,81
Reações alérgicas	1	2,38
Total	42	100,00

**Fonte:** Prontuários do Hospital Universitário, UFPI.

A Tabela 15 mostra as reações adversas suspeitas catalogadas para o fármaco AZA. Foram encontradas 68 reações para este fármaco, sendo 21 consideradas “concluídas” pelo NOTIVISA-ANVISA. Foram 10 reações gastrointestinais, 3 auriculares, 1 reação de fraqueza, 1 reação de edema, 1 reação de anorexia, 1 de epistaxe, 1 de febre, 1 de leucopenia, 1 de tontura e 1 de anemia.

Os fármacos tiopurínicos produzem efeitos adversos em 9% dos pacientes, podendo ser dividido de acordo com o tempo de apresentação dos sintomas em efeitos de curto, médio e longo prazo. A curto prazo podem induzir efeitos dependentes da dose como mielossupressão (mais frequente em pacientes que apresentam mutação dupla dos alelos que codificam a enzima TPMT), assim como também efeitos idiosincrásicos: náuseas, vômitos, pancreatite (1-3%), artralguas, febre e hepatotoxicidade (1%). Os efeitos adversos a longo prazo incluem a incidência de infecções (7,4%) e mielossupressão não relacionada com a enzima TPMT (1,4 – 5%). A taxa da descontinuação destes fármacos motivada por seus efeitos adversos se situa em 10-20% (ÁLVAREZ *et al*, 2012).

Existem dados que parecem contudentes quanto a uma maior incidência de tumores de pele não-melanoma em pacientes submetidos a tratamento com tiopurinas, especialmente em pacientes de idade mais avançada. Neste importante estudo do grupo CESAME, a análise multivariante confirmou uma associação da incidência do carcinoma basocelular e do carcinoma epidermoide com a utilização de tiopurinas. A consequência lógica é recomendar uma exposição a radiação ultravioleta limitada a estes pacientes. Outros estudos confirmam a relação entre a enfermidade inflamatória, as tiopurinas e os linfomas (GOMOLLÓN, 2011).

A elevação das transaminases é relativamente frequente durante o tratamento com os imunossupressores tiopurínicos, nem sempre implicando uma modificação da dose. O conhecimento deste fato contribui também para otimizar o tratamento com tiopurínicos, já que alguns autores tem sugerido a retirada do fármaco em caso de elevação das transaminases (PAZ *et al*, 2007).

**Tabela 15.** Reações Adversas suspeitas ao medicamento Azatioprina em portadores de Doença de Crohn. Piauí, Outubro / 2004a Maio/ 2015.

	<b>n</b>	<b>%</b>
Fraqueza	4	5,88
Tontura	4	5,88
Febre	3	4,41
Epistaxe	1	1,47
Astenia	3	4,41
Mal estar geral	1	1,47
Leucopenia	3	4,41
Elevação das transaminases	2	2,94
Edema	2	2,94
Anorexia	1	1,47
Herpes Zoster	1	1,47
Cefaleia	3	4,41
Insônia	1	1,47
Anemia	1	1,47
Reações dermatológicas	4	5,88
Reações gastrointestinais	16	23,53
Reações oculares	5	7,35

Reações articulares	4	5,88
Reações auriculares	3	4,41
Distúrbios da coagulação	3	4,41
Alopécia	1	1,47
Reação alérgica	1	1,47
Síndrome de Stevens Johnson	1	1,47
Total	68	100,00

**Fonte:** Prontuários do Hospital Universitário, UFPI

Em relação ao MTX, a presença de efeitos adversos se estima entre 40-50%, obrigando a retirada do fármaco em 10-33% dos pacientes. Entre eles, destaca o risco de toxicidade hepática, embora menos frequentemente também pode causar mielossupressão, enfermidade pulmonar intersticial, osteopatia, infecções (3-12%) e toxicidade neurológica (ÁLVAREZ *et al*, 2012). A fibrose hepática em pacientes tratados com MTX é muito frequente nos obesos e nos que bebem álcool (BARQUERO, 2011). A toxicidade do MTX é dependente da dose. É por isto que é influenciada por fatores que afetem sua absorção, distribuição e excreção. Altas doses produzem elevações agudas e transitórias da aspartato aminotransferase (AST), assim como mielossupressão, reações mucocutâneas, pneumonite e alterações gastrointestinais (anorexia, náuseas e diarreia). Doses baixas e mantidas ao longo do tempo, como as utilizadas no tratamento de psoríase, artrite reumatóide e DII, produzem alterações hepáticas que vão desde anormalidades analíticas (elevação de AST, alanina aminotransferase (ALT) e fosfatase alcalina (FA) até hepatopatia crônica, fibrose e cirrose. Também tem sido descrito casos de falência hepática fulminante (TOSCANO *et al*, 2009). O estudo apresentado não contou com pacientes em uso de MTX, embora este fármaco faça parte do PCDT da DC (2014).

O tratamento com CCP se limita a um ano por sua associação com nefrotoxicidade e hipertensão arterial (BARQUERO, 2011). Os mais frequentes efeitos adversos derivados da ciclosporina são a neurotoxicidade e a hipertensão arterial. Menos frequentes são a toxicidade hepática, as convulsões (favorecidas pela hipomagnesemia e a pela hipocolesterolemia), as alterações hematológicas, a anafilaxia e as infecções oportunistas (pneumonia por *Pneumocystis carinii* e esofagite herpética). Tem sido descrito casos graves de hepatite colestática induzida por ciclosporina, embora se trate de um efeito adverso pouco frequente e sejam fatores de risco para o seu aparecimento, a existência prévia de icterícia ou colestase, a infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) e a nutrição parenteral. A prevenção se baseia na monitorização dos níveis séricos de CCP e no controle da função renal, fundamentalmente em pacientes com dano hepático subjacente ou com nutrição parenteral. Tem sido indicada a administração de ácido ursodesoxicólico para prevenir ou acelerar a resolução da lesão

hepática induzida pela CCP (TOSCANO *et al*, 2009). Como não houveram pacientes em uso deste fármaco neste estudo, não foram descritas reações adversas suspeitas para a CCP.

A Tabela 16 revela as reações adversas suspeitas atribuídas ao fármaco PDN. Foram encontradas 45 reações adversas para este fármaco, sendo que o NOTIVISA-ANVISA considerou apenas 1 reação como “concluída”. A acne agravada foi a única reação adversa investigada para a PDN.

**Tabela 16.** Reações Adversas suspeitas ao medicamento Prednisona em portadores de Doença de Crohn. Piauí, Outubro / 2004 a Maio/ 2015.

	<b>n</b>	<b>%</b>
Tremor	1	2,22
Insônia	1	2,22
Febre	3	6,66
Edema	6	13,33
Sudorese excessiva	1	2,22
Dor	3	6,66
Fraqueza	1	2,22
Astenia	1	2,22
Hipotermia	1	2,22
Disúria	2	4,44
Alopécia	1	2,22
Cefaleia	2	4,44
Palidez	1	2,22
Reações dermatológicas	6	13,33
Reações gastrointestinais	6	13,33
Reações oculares	3	6,66
Reações articulares	3	6,66
Elevação das transaminases	2	4,44
Leucopenia	1	2,22
Total	45	100,00

**Fonte:** Prontuários do Hospital Universitário, UFPI.

A complicação aguda mais grave derivada da retirada brusca de esteroides depois de uma administração prolongada é a insuficiência suprarrenal aguda. Outros efeitos adversos incluem hipertensão arterial, hipercolesterolemia, intolerância a glicose, insônia, labilidade emocional, quadros psicóticos, cataratas, osteopenia com compressão vertebral, diabetes e mudança estéticas, como cara de lua cheia, corcunda de búfalo, acne e hirsutismo. Estes efeitos adversos aparecem em 80% dos pacientes depois de dois anos de tratamento e desaparecem ao serem retirados os corticoides. No que se refere aos efeitos sobre o fígado,

altas doses de glicocorticoides podem produzir esteatose hepática, doses mais baixas de glicocorticoides (10-15mg/dia) quando se administram durante períodos prolongados podem causar também esteatose. Os glicocorticoides podem produzir esteatohepatite não alcoólica em indivíduos predispostos por aumento da resistência insulínica e ao favorecer a obesidade central, podem produzir hipertrigliceridemia e diabetes (TOSCANO *et al*, 2009).

A Tabela 17 descreve as reações adversas suspeitas com o uso do fármaco IFX. Foram encontradas 131 reações adversas para este fármaco, sendo apenas 25 consideradas pelo NOTIVISA-ANVISA como “concluídas”. As reações adversas investigadas foram: 3 articulares, 3 gastrointestinais, 2 adinamia, 4 febre, 2 respiratórias, 4 anemia, 2 anorexia, 1 espondilite anquilosante, 1 cefaleia, 1 prurido, 1 ocular e 1 dermatológica.

**Tabela 17.** Reações Adversas suspeitas ao medicamento Infliximabe em portadores de Doença de Crohn. Piauí, Outubro / 2004 a Maio/ 2015.

	<b>n</b>	<b>%</b>
Adinamia	10	7,63
Tontura	3	2,29
Febre	10	7,63
Tremor	1	0,76
Afta	1	0,76
Incontinência urinária	1	0,76
Diurese excessiva	1	0,76
Alopécia	3	2,29
Distúrbios ginecológicos	3	2,29
Prurido	6	4,58
Espondilite Anquilosante	1	0,76
Cefaleia	9	6,87
Anemia	7	5,34
Hipotermia	1	0,76
Reações dermatológicas	11	5,88
Reações gastrointestinais	14	23,53
Reações oculares	14	7,35
Reações articulares	19	5,88
Reações infusionais	1	0,76
Edema	3	2,29
Reações respiratórias	7	5,34
Anorexia	3	2,29
Palpitações	1	0,76
Insônia	1	0,76
Total	131	100,00

**Fonte:** Prontuários do Hospital Universitário, UFPI

A Tabela 18 mostra as reações adversas suspeitas para o fármaco ADA. Foram encontradas 5 reações para este fármaco, sendo apenas 1 investigada pelo NOTIVISA-ANVISA que foi edema dos membros inferiores.

**Tabela 18.** Reações Adversas suspeitas ao medicamento Adalimumabe em portadores de Doença de Crohn. Piauí, Outubro / 2004 a Maio/ 2015.

	<b>n</b>	<b>%</b>
Dor no local da injeção	1	20,00
Astenia	1	20,00
Infecção Gastrointestinal	1	20,00
Edema nos membros inferiores	1	20,00
Herpes Zoster	1	20,00
Total	5	100,00

**Fonte:** Prontuários do Hospital Universitário, UFPI

Com relação aos efeitos adversos relacionados com os anticorpos anti-TNF alfa, estes incluem reações infusionais (10-30%) com IFX, reações locais no ponto da injeção com ADA, e outros comuns a ambos os fármacos como: cefaleias, vertigens, tontura, rubor facial, erupção cutânea, prurido, urticária, náuseas, diarreia, dor abdominal, dispepsia, alteração das provas de função hepática, infecções (8,2%) e a possível reativação de uma tuberculose pulmonar latente (ÁLVAREZ *et al*, 2012).

Sem dúvida, os mais importantes efeitos adversos do IFX são as infecções, por sua especial gravidade e frequência, tanto oportunistas como não. As infecções leves do trato respiratório superior (rinite, sinusite) são os efeitos secundários mais frequentes. Os resultados de vários estudos sugerem que o tratamento anti-TNF incrementa o risco de infecções cutâneas, particularmente infecções fúngicas e foliculites; tem sido comprovado que o TNF- $\alpha$  é uma citocina importante na resposta imune frente às infecções virais, pois a ausência da mesma pode facilitar a infecção primária e as recorrências do vírus herpes simples (VHS) e da varicela zoster (VVZ) (VERDEJO *et al*, 2007). Conforme o tempo de utilização deste fármaco, outros efeitos adversos mais infrequentes tem aparecido, como quadros clínicos semelhantes ao Lúpus, o agravamento da insuficiência cardíaca congestiva pré-existente, alguma enfermidade desmielinizante do Sistema Nervoso Central, tipo esclerose múltipla, entre outros. Os pacientes com DII podem apresentar ocasionalmente sintomas neurológicos em absoluto relacionados com seus tratamentos, essencialmente neuropatia por déficit de vitamina B12 ou um certo incremento do risco de eventos vasculares, associado a processos inflamatórios crônicos. O aparecimento de sintomas neurológicos em pacientes tratados com agentes anti-TNF- $\alpha$ , às vezes difícil de interpretar, obriga a considerar a possibilidade de uma enfermidade desmielinizante. A suspeita clínica é essencial e deve ser seguida de uma rápida consulta com o neurologista. Caso se confirme o

diagnóstico, o tratamento anti- TNF- $\alpha$  deve ser suspenso e contra-indicado o uso de qualquer outro agente do grupo, pois se trata de um efeito adverso (SUBÍAS *et al*, 2012).

O mecanismo geral de resposta frente a microorganismos depende da ativação da imunidade humoral frente a organismos encapsulados: *Streptococos*, *Neisseria meningitidis*, *haemophilus* ou fungos; ou da ativação da imunidade celular que atua frente a: bactérias, vírus, protozoários e fungos. Os riscos associados ao uso de anticorpos monoclonais podem ser resumidos em: aumento da incidência de pneumonias adquiridas na comunidade, infecções por vírus do trato respiratório superior: adenovírus, vírus respiratório sincicial e pelo desenvolvimento de infecções relacionadas com bactérias encapsuladas (ESTRUCH, 2011).

É importante a avaliação minuciosa de antecedentes dermatológicos de dermatite atópica na anamnese de pacientes subsidiários de terapia biológica, especialmente em pacientes reumatológicos e com DII (RUIZ-VILLAVARDE ; GALÁN-GUTIERREZ, 2011).

As manifestações cutâneas associadas ao tratamento anti-TNF não são excepcionais; as leves como aridez cutânea, prurido, rash e urticária, entre outras são descritas nos tratamentos anti-TNF. No caso particular de terapias subcutâneas, são mais frequentes as reações no ponto de injeção. As reações urticariformes com prurido afetam 1% dos pacientes. São reações de hipersensibilidade que podem ser prevenidas mediante a administração prévia de paracetamol e anti-histamínicos H1, com ou sem corticoides. A descontinuação do tratamento é determinada pela intensidade do quadro clínico. As reações no ponto da injeção (RPI) podem aparecer entre 20 e 49% dos pacientes tratados com anti-TNF de administração subcutânea e sua etiologia é todavia desconhecida. Clinicamente se manifestam como lesões eritematosas no lugar da injeção que podem produzir prurido e ocasionalmente, edema cutâneo. Tem sido descrito 2 tipos de reações, segundo o momento do aparecimento:

- RPI de aparecimento cedo (1 ou 2 dias pós-administração): ocorrem mais frequentemente durante os dois primeiros meses de tratamento e geralmente desaparecem entre o terceiro e o quinto dia. Acredita-se que representam reações de hipersensibilidade imediata. A diminuição na frequência e intensidade das RPI sugere uma tolerância ao tratamento, que pode estar implicada numa resposta de linfócitos T-CD4.
- RPI de aparecimento tardio (depois do quinto dia de administração): trata de lesões de mesmas características que as anteriores (eritema, prurido e edema), pois aparecem nos lugares onde previamente se injetou o tratamento; este fenômeno, que pode afetar 7% dos pacientes. Tem sido sugerido um mecanismo de hipersensibilidade retardada mediada por linfócitos T-CD8.

O aparecimento das RPI é independente da melhoria observada a nível articular. Em geral, se tratam de reações transitórias e de intensidade leve que se resolvem de forma espontânea em 90% dos casos; somente ocasionalmente são causa de descontinuação do tratamento. Caso a intensidade das reações sejam importantes, pode ser utilizado esteroides e anti-histamínicos orais. A diminuição da dose de anti-TNF e a pré-medicação do paciente com anti-histamínicos raramente causam alterações na gravidade das lesões de RPI (VERDEJO *et al*, 2007).

As manifestações cutâneas graves, como lesões psoriasiformes, síndromes similares a lupus, lesões granulomatosas, vasculites, infecções cutâneas, queratose actínica e neoplasias cutâneas são menos frequentes que as manifestações cutâneas leves, embora suas aparições não deixem de ser preocupantes, posto que, na maioria dos casos, isso implica numa descontinuação do tratamento anti-TNF (VERDEJO *et al*, 2007). Autores espanhóis apresentaram uma paciente com DC que desenvolveu psoríase com 2 fármacos anti-TNF- $\alpha$  (IFX e ADA) (NAVARRO ; DAUDÉN, 2013).

Um dos principais efeitos adversos potenciais do tratamento com anti-TNF é o incremento do risco de linfomas e de alguns tumores sólidos. Documentaram casos de linfoma hepato-esplênico de células T em pacientes jovens com DC em tratamento com infliximabe, os quais haviam recebido previamente tratamento com tiopurinas. É uma rara e às vezes mortal forma de linfoma não hodgkiano que normalmente afeta adultos e crianças jovens. A hepatotoxicidade, porém, é rara e a maioria dos casos reportados tem sido associados ao tratamento com IFX. O potencial hepatotóxico do ADA parece ser baixo (TOSCANO *et al*, 2009).

Existem alguns casos na literatura de pacientes em tratamento com agentes anti-TNF- $\alpha$  que tem desenvolvido um eritema multiforme (EM) e mais excepcionalmente uma síndrome de Stevens Johnson. Em geral, o EM normalmente aparece em média de 2-3 meses de tratamento biológico, em pacientes sem antecedentes de erupção similar prévia. Em alguns casos existiu um episódio de herpes simples, prévio ao surto de EM. A imunossupressão associada a inibição de TNF- $\alpha$  poderia desencadear a disseminação de fragmentos de DNA do vírus do Herpes simples sem objetivar necessariamente a clínica de reativação herpética, com o que promoveria o surto de EM. Na maioria dos casos, a resolução do EM foi conseguido depois da descontinuação do fármaco biológico. Em alguns casos, a reinstauração do fármaco biológico ou a troca por outro fármaco anti-TNF resultou na reaparição de surtos de EM. É sugerido que o tratamento antiviral específico para herpes simples durante o surto de EM ou o tratamento supressor, em caso de EM persistentes, poderiam controlar a clínica de EM (FARRÉS, 2012).

Existem mais de 20 casos descritos de alopecia areata (AA) desencadeados durante o tratamento com anti-TNF. Dos fármacos anti-TNF- $\alpha$  implicados, os anticorpos monoclonais (ADA e IFX) tem sido os mais frequentemente associados. O início da AA pode ocorrer no primeiro ano depois da introdução do fármaco, embora tenha sido descrito até 3 anos depois (FARRÉS, 2012).

A tabela 19 reflete a análise feita pelo NOTIVISA-ANVISA a partir de 147 notificações feitas no sistema, onde apenas 5 notificações foram “enviadas”, significando que estão aguardando análise; 116 notificações avaliadas “em agrupamento”, o que significa que estão aguardando novas notificações para melhor esclarecimento; 26 notificações foram “concluídas”, o que significa dizer que foram investigadas e a ANVISA emitiu seu parecer.

**Tabela 19.** Classificação das reações adversas suspeitas avaliadas pelo NOTIVISA-ANVISA em portadores de Doença de Crohn. Piauí, Outubro / 2004 a Maio/ 2015.

	n	%
Reações enviadas	5	3,40
Reações em agrupamento	116	78,91
Reações concluídas	26	17,69
Total	147	100,00

**Fonte:** NOTIVISA-ANVISA, 2015

#### 5.4 Avaliação feita pelo NOTIVISA-ANVISA das Reações Adversas suspeitas aos medicamentos utilizados na DC

O Sistema NOTIVISA-ANVISA investigou como Reações Adversas a medicamentos neste trabalho, um total de 26 notificações e para estas foram feitas avaliações pelos técnicos da ANVISA que serão apresentadas a seguir.

**Tabela 20.** Avaliação da suspeita da reação adversa hiperemia conjuntival ao medicamento Sulfassalazina.

Evento descrito na literatura	Sim
Parecer causal pelo avaliador	Possível
Medicamentos concomitantes	Prednisona
Reportável para Uppsala	Sim
Gravidade segundo parecer	Grave
Relação temporal	Plausível
Classificação final do Evento	Reação Adversa tipo B

**Fonte:** NOTIVISA-ANVISA, 2015

A discussão técnica da ANVISA quanto à avaliação da notificação descrita na Tabela 20 foi que a hiperemia conjuntival é uma reação que pode ter sido decorrente de um quadro de

hipersensibilidade ao medicamento suspeito sulfassalazina, não estando descrita como reação na bula do medicamento e no Micromedex.

As 12 reações adversas suspeitas para o medicamento mesalazina consideradas “concluídas” pela ANVISA foram feitas em 7 notificações, sendo uma notificação em comum com a Azatioprina como fármaco suspeito de causar a reação.

A discussão técnica da ANVISA quanto à avaliação da notificação descrita na Tabela 21 foi que a anorexia e ansiedade não estão descritas para o medicamento suspeito e nem para o concomitante, mas não é desconsiderado que estes fármacos possam contribuir para as reações descritas. A mesalazina pode causar náusea, vômito e dispepsia e a azatioprina pode causar também náusea e diarreia. A ANVISA também mencionou que a doença de base provoca diarreia, perda de apetite e perda de peso. Em relação à ansiedade, foi informado que ela pode ser resultante dos sintomas dolorosos e das limitações decorrentes da enfermidade. Nesta avaliação, as referências utilizadas para esta análise foram as bulas dos medicamentos, Micromedex e Dailymed.

**Tabela 21.** Avaliação das suspeitas das reações adversas ansiedade e anorexia ao medicamento Mesalazina

Evento descrito na literatura	Não
Parecer causal pelo avaliador	Condicional
Medicamentos concomitantes	Azatioprina
Reportável para Uppsala	Sim
Gravidade segundo parecer	Não Grave
Relação temporal	Plausível
Classificação final do Evento	Reação Adversa tipo A

**Fonte:** NOTIVISA-ANVISA,2015

**Tabela 22.** Avaliação da suspeita da reação adversa disúria ao medicamento Mesalazina

Evento descrito na literatura	Não
Parecer causal pelo avaliador	Condicional
Medicamentos concomitantes	Não
Reportável para Uppsala	Não
Gravidade segundo parecer	Grave
Relação temporal	Plausível
Classificação final do Evento	Reação Adversa tipo A

**Fonte:** NOTIVISA-ANVISA, 2015

**Tabela 23.** Avaliação das suspeitas das reações adversas astenia e disúria ao medicamento Mesalazina.

Eventos descritos na	Astenia-Sim/Disúria-Não
----------------------	-------------------------

literatura	Astenia- Provável
Parecer causal pelo avaliador	Disúria-Condiciona
Medicamentos concomitantes	Não
Reportável para Uppsala	Sim
Gravidade segundo parecer	Grave
Relação temporal	Plausível
Classificação final do Evento	Reação Adversa tipo A

**Fonte:** NOTIVISA-ANVISA, 2015

A discussão técnica da ANVISA quanto à avaliação da notificação descrita na Tabela 22 foi que a disúria não está descrita para a MSZ (bula consultada: Mesacol/ Takeda Pharma Ltda), estando descrita a insuficiência renal e a dor, mas não especificamente a disúria. A disúria pode ter diversas causas como, por exemplo, infecção urinária, cálculos e doenças sexualmente transmissíveis. Foi utilizado nesta avaliação o bulário eletrônico da ANVISA. Esta notificação “concluída” não foi reportável para Uppsala.

A discussão técnica da ANVISA quanto à avaliação da notificação descrita na Tabela 23 foi que a astenia está listada para o medicamento suspeito. Em relação à disúria, foi verificado que não está descrita e que são necessários mais dados para uma avaliação apropriada. As referências utilizadas nesta análise foram a bula do medicamento, Micromedex e Daylimed.

**Tabela 24.** Avaliação das suspeitas das reações adversas alopecia e anorexia ao medicamento Mesalazina.

Eventos descritos na literatura	alopecia-Sim/anorexia-Sim
Parecer causal pelo avaliador	alopecia- Provável
Medicamentos concomitantes	anorexia-Condiciona
Reportável para Uppsala	Não
Gravidade segundo parecer	Sim
Relação temporal	Grave
Classificação final do Evento	Plausível
	Reação Adversa tipo A

**Fonte:** NOTIVISA-ANVISA, 2015

A discussão técnica da ANVISA quanto à avaliação da notificação descrita na Tabela 24 foi que a alopecia está descrita para a MSZ (bula consultada: Pentasa/ Lab. Ferring), mas não a anorexia. Esta última reação pode ser apenas uma consequência da própria doença de base. É importante informar que a anorexia é citada no Dailymed como reação associável ao uso da MSZ. Foi utilizado também o bulário eletrônico da ANVISA nesta análise.

**Tabela 25.** Avaliação das suspeitas das reações adversas afta e dor no olho ao medicamento Mesalazina

Eventos descritos na literatura	afta-Não/dor no olho-Não
Parecer causal pelo avaliador	afta- Condicional
Medicamentos concomitantes	dor no olho-Condiciona
Reportável para Uppsala	Não
Gravidade segundo parecer	Sim
Relação temporal	Não Grave
Classificação final do Evento	Plausível
	Reação Adversa tipo A

**Fonte:** NOTIVISA-ANVISA, 2015

A discussão técnica da ANVISA quanto à avaliação da notificação descrita na Tabela 25 foi que as reações notificadas não estão descritas para a MSZ (bula consultada: Pentasa/ Lab. Ferring Ltda). Também não são citadas em bases internacionais. Foi observado entretanto, que o Dailymed prevê a possibilidade da MSZ causar acne, conjuntivite e ulcerações bucal (que justifica a afta), reações não citadas na bula consultada.

**Tabela 26.** Avaliação das suspeitas das reações adversas febre e olho vermelho ao medicamento Mesalazina.

Eventos descritos na literatura	Febre-Sim/ Olho verm.-Não
Parecer causal pelo avaliador	Febre- Possível
Medicamentos concomitantes	Olho verm- Possível
Reportável para Uppsala	Não
Gravidade segundo parecer	Sim
Relação temporal	Não Grave
Classificação final do Evento	Plausível
	Reação Adversa tipo B

**Fonte:** NOTIVISA-ANVISA, 2015

A discussão técnica da ANVISA quanto à avaliação da notificação descrita na Tabela 26 foi que a febre é uma reação adversa que está descrita para a MSZ (bula consultada: Mesacol/ Takeda Pharma Ltda). O olho vermelho não é citado em bula, mas o Dailymed prevê a possibilidade da MSZ causar conjuntivite (que explica o olho vermelho). Nesta notificação a ANVISA informou que com base nas notificações feitas para a MSZ, foi solicitada uma atualização da bula dos medicamentos que contêm este princípio. Os documentos comprobatórios foram: Ofício Eletrônico 0474385157- ASALIT, Ofício Eletrônico 0474268151- MESACOL, Ofício Eletrônico 0474064155- PENTASA. Esta medida sanitária decidida pela ANVISA reflete a importância neste tipo de estudo, promovendo um melhor perfil de segurança no uso dos medicamentos.

**Tabela 27.** Avaliação da suspeita da reação adversa leucopenia aos medicamentos Mesalazina e Azatioprina.

Evento descrito na literatura	Sim
Parecer causal pelo avaliador	Possível
Medicamentos concomitantes	Infliximabe
Reportável para Uppsala	Sim
Gravidade segundo parecer	Grave
Relação temporal	Plausível
Classificação final do Evento	Reação Adversa tipo A

**Fonte:** NOTIVISA-ANVISA, 2015

Nesta notificação descrita na Tabela 27 tiveram dois medicamentos suspeitos, a MSZ e a AZA. A discussão técnica da ANVISA quanto à avaliação desta notificação foi que a leucopenia é uma reação descrita com frequência para o medicamento suspeito AZA e como rara para o medicamento MSZ. A referência utilizada foi a bula do medicamento Imuran do laboratório Gsk.

As 21 reações adversas suspeitas para o medicamento AZA consideradas “concluídas” pela ANVISA foram feitas em 8 notificações, sendo uma notificação em comum com a MSZ e outra em comum com o IFX como fármacos suspeitos de causar as reações.

**Tabela 28.** Avaliação das suspeitas das reações adversas fraqueza, vômitos, pirose e náuseas ao medicamento Azatioprina.

Eventos descritos na literatura	Sim
Parecer causal pelo avaliador	Possível
Medicamentos concomitantes	Mesalazina e Prednisona
Reportável para Uppsala	Sim
Gravidade segundo parecer	Grave
Relação temporal	Plausível
Classificação final do Evento	Reação Adversa tipo A

**Fonte:** NOTIVISA-ANVISA, 2015

A discussão técnica da ANVISA quanto à avaliação da notificação descrita na Tabela 28 foi que as reações são descritas e esperadas para o medicamento suspeito. A reação de fraqueza pode ser decorrente das náuseas e vômitos e aparece também citada nas bulas dos medicamentos concomitantes PDN e MSZ.

**Tabela 29.** Avaliação das suspeitas das reações adversas perda de apetite, tontura, epistaxe, náuseas, flatulência e diarreia agravada ao medicamento Azatioprina

Eventos descritos na literatura	PA, T, E e F: Não N e DA: Sim
Parecer causal pelo avaliador	Improável
Medicamentos concomitantes	Mesalazina e Prednisona
Reportável para Uppsala	Sim
Gravidade segundo parecer	Grave
Relação temporal	Não Plausível
Classificação final do Evento	Indeferido

**Legenda:** PA (perda de apetite), T (tontura), E (epistaxe), F (flatulência), N (náuseas), DA (diarreia agravada).

**Fonte:** NOTIVISA-ANVISA, 2015

A discussão técnica da ANVISA quanto à avaliação da notificação descrita na Tabela 29 foi que as reações notificadas não são descritas para o medicamento suspeito e são melhor explicadas pela própria doença de base. As referências utilizadas nesta análise foram as bulas dos medicamentos de referência. Foi a única notificação que a ANVISA avaliou e reportou para Uppsala mesmo não considerando reação adversa a medicamento. Poderão ser utilizadas como banco de dados para futuras notificações.

**Tabela 30.** Avaliação das suspeitas das reações adversas zumbido, vômitos, surdez e vertigem ao medicamento Azatioprina.

Evento descrito na literatura	Sim
Parecer causal pelo avaliador	Z, Vm e Vt: Possível S: Condicional
Medicamentos concomitantes	Mesalazina
Reportável para Uppsala	Sim
Gravidade segundo parecer	Grave
Relação temporal	Plausível
Classificação final do Evento	Reação Adversa tipo A

**Legenda:** Z (zumbido), Vm( vômitos), VT (vertigem), S (surdez)

**Fonte:** NOTIVISA-ANVISA, 2015

A discussão técnica da ANVISA quanto à avaliação da notificação descrita na Tabela 30 foi que as reações zumbido, vômitos e vertigem foram definidas como possível, pois são reações descritas. Em relação à reação zumbido, foi classificada como condicional, pois é uma reação não descrita. Afirmou precisar de mais dados para uma melhor avaliação. As referências utilizadas foram as bulas dos medicamentos, Micromedex e Dailymed.

**Tabela 31.** Avaliação das suspeitas das reações adversas anorexia e náuseas ao medicamento Azatioprina.

Evento descrito na literatura	Sim
Parecer causal pelo avaliador	Possível
Medicamentos concomitantes	Infliximabe
Reportável para Uppsala	Sim
Gravidade segundo parecer	Grave
Relação temporal	Plausível
Classificação final do Evento	Reação Adversa tipo A

**Fonte:** NOTIVISA-ANVISA, 2015

A discussão técnica da ANVISA quanto à avaliação da notificação descrita na Tabela 31 foi que a reação náuseas pode ser explicada pelo uso de AZA e IFX . A Anorexia foi consequência do uso do IFX. A Referência utilizada foi a bula dos medicamentos referidos.

**Tabela 32.** Avaliação da suspeita da reação adversa pirose ao medicamento Azatioprina.

Evento descrito na literatura	Não
Parecer causal pelo avaliador	Condicional
Medicamentos concomitantes	Infliximabe
Reportável para Uppsala	Sim
Gravidade segundo parecer	Não Grave
Relação temporal	Plausível
Classificação final do Evento	Reação Adversa tipo A

**Fonte:** NOTIVISA-ANVISA, 2015

A discussão técnica da ANVISA quanto à avaliação da notificação descrita na Tabela 32 foi que algumas reações de hipersensibilidade gástrica estão descritas para a AZA, mas a doença de base também pode provocar pirose. As referências utilizadas foram o bulário eletrônico da ANVISA e o Micromedex.

**Tabela 33.** Avaliação das suspeitas das reações adversas anemia e edema de membro inferior ao medicamento Azatioprina.

Eventos descritos na literatura	A: Sim / EMI: Não
Parecer causal pelo avaliador	A: Possível / EMI: Condicional
Medicamentos concomitantes	Infliximabe
Reportável para Uppsala	Sim
Gravidade segundo parecer	Grave
Relação temporal	Plausível
Classificação final do Evento	Reação Adversa tipo A

**Legenda:** A (anemia), EMI (edema de membro inferior)

**Fonte:** NOTIVISA-ANVISA, 2015

A discussão técnica da ANVISA quanto à avaliação da notificação descrita na Tabela 33 foi que a anemia está descrita para o IFX e o edema de membro inferior não está descrito para o medicamento suspeito e nem para o concomitante nas bulas dos respectivos medicamentos de referência.

Nesta notificação descrita na Tabela 34 tiveram dois medicamentos suspeitos, a AZA e o IFX. A discussão técnica da ANVISA quanto à avaliação desta notificação foi que a febre é uma reação adversa que está descrita para o IFX e não está descrita para a AZA. Foi consultado para esta análise, o bulário eletrônico da ANVISA. O paciente que apresentou esta reação foi a óbito em seguida, então a ANVISA entrou em contato com o notificador para alguns esclarecimentos e após relatou que a febre, em princípio, não é uma reação que justifica o óbito do paciente, assim não é possível relacionar o óbito com o uso do IFX e da AZA.

Apenas 1 reação adversa suspeita para o medicamento prednisona foi considerada “concluída” pela ANVISA.

**Tabela 34.** Avaliação da suspeita da reação adversa febre aos medicamentos Azatioprina e Infliximabe.

Evento descrito na literatura	Sim
Parecer causal pelo avaliador	Possível
Medicamentos concomitantes	Não
Reportável para Uppsala	Sim
Gravidade segundo parecer	Grave, óbito
Relação temporal	Plausível
Classificação final do Evento	Reação Adversa tipo A

**Fonte:** NOTIVISA-ANVISA, 2015

**Tabela 35.** Avaliação da suspeita da reação adversa acne agravada ao medicamento Prednisona.

Evento descrito na literatura	Sim
Parecer causal pelo avaliador	Possível
Medicamentos concomitantes	Mesalazina
Reportável para Uppsala	Sim
Gravidade segundo parecer	Grave
Relação temporal	Plausível
Classificação final do Evento	Reação Adversa tipo A

**Fonte:** NOTIVISA-ANVISA, 2015

A discussão técnica da ANVISA quanto à avaliação desta notificação descrita na Tabela 35 foi que a acne está descrita em alguns artigos para o medicamento suspeito, sem ser mencionado na bula do mesmo. A ANVISA informou que acompanhará o recebimento de novas notificações deste medicamento para a avaliação da necessidade de adoção de medidas sanitárias como a alteração do texto da bula. Esta medida já foi tomada com relação ao medicamento MSZ, motivada pela realização da presente pesquisa.

As 25 reações adversas suspeitas para o medicamento infliximabe consideradas “concluídas” pela ANVISA foram feitas em 10 notificações, sendo uma notificação em comum com a azatioprina como fármaco suspeito de causar a reação.

A discussão técnica da ANVISA quanto à avaliação desta notificação descrita na Tabela 36 foi que as reações adversas relatadas estão descritas na bula do medicamento suspeito.

**Tabela 36.** Avaliação das suspeitas das reações adversas dores musculares e astenia ao medicamento Infliximabe.

Evento descrito na literatura	Sim
Parecer causal pelo avaliador	Possível
Medicamentos concomitantes	Não
Reportável para Uppsala	Sim
Gravidade segundo parecer	Grave
Relação temporal	Plausível
Classificação final do Evento	Reação Adversa tipo A

**Fonte:** NOTIVISA-ANVISA, 2015

**Tabela 37.** Avaliação das suspeitas das reações adversas asma, esofagite, anemia e cefaleia ao medicamento Infliximabe.

Eventos descritos na literatura	An e C: Sim As e E: Não
Parecer causal pelo avaliador	An e C: Possível As e E: Condicional
Medicamentos concomitantes	Prednisona e Azatioprina
Reportável para Uppsala	Não
Gravidade segundo parecer	Grave
Relação temporal	Plausível
Classificação final do Evento	Reação Adversa tipo A e B

**Legenda:** As (asma), Na (anemia), C (cefaleia), E (esofagite)

**Fonte:** NOTIVISA-ANVISA, 2015

A discussão técnica da ANVISA quanto à avaliação desta notificação descrita na Tabela 37 foi que das reações notificadas, a anemia e a cefaleia estão descritas para o IFX. Estas reações também estão informadas na base de dados Micromedex. Destaca-se, entretanto, que a paciente já apresentava um histórico clínico de sangue nas fezes, situação que justifica o quadro de anemia. A asma e esofagite não estão descritas para o IFX. A ANVISA considerou que apenas com as informações disponíveis, não é possível realizar tal associação. Informou também que, de acordo com a bula, a vigilância pós-comercialização notou relatos de reações do tipo anafiláticas, incluindo edema de laringe, edema de faringe e broncoespasmo grave. Além disso, as infecções mais comumente relatadas após o uso do infliximabe foram do trato respiratório superior e faringite. Esta notificação não foi reportável para Uppsala.

A discussão técnica da ANVISA quanto à avaliação desta notificação descrita na Tabela 38 foi que a artralgia é uma reação descrita em bula para o medicamento suspeito e ocorreu após a sua administração.

**Tabela 38.** Avaliação da suspeita da reação adversa artralgia ao medicamento Infliximabe.

Evento descrito na literatura	Sim
Parecer causal pelo avaliador	Possível
Medicamentos concomitantes	Mesalazina e Azatioprina
Reportável para Uppsala	Sim
Gravidade segundo parecer	Grave
Relação temporal	Plausível
Classificação final do Evento	Reação Adversa tipo A

**Fonte:** NOTIVISA-ANVISA, 2015

**Tabela 39.** Avaliação das suspeitas das reações adversas pele seca e anorexia ao medicamento Infliximabe.

Eventos descritos na literatura	Ps: Sim / A: Não
Parecer causal pelo avaliador	Ps: Possível A: Condicional
Medicamentos concomitantes	Hormônios pancreáticos
Reportável para Uppsala	Sim
Gravidade segundo parecer	Grave
Relação temporal	Plausível
Classificação final do Evento	Reação Adversa tipo A

**Legenda:** A (anorexia), Ps (pele seca).

**Fonte:** NOTIVISA-ANVISA, 2015

A discussão técnica da ANVISA quanto à avaliação desta notificação descrita na Tabela 39 foi que a reação de pele seca está descrita na bula do medicamento suspeito, já a anorexia não está listada para o medicamento, mas deve ser considerado que o medicamento em questão pode causar náuseas e dispepsia, contribuindo para a reação adversa relatada.

**Tabela 40.** Avaliação da suspeita da reação adversa espondilite anquilosante ao medicamento Infiximabe.

Evento descrito na literatura	Não
Parecer causal pelo avaliador	Condicional
Medicamentos concomitantes	Azatioprina
Reportável para Uppsala	Sim
Gravidade segundo parecer	Grave
Relação temporal	Plausível
Classificação final do Evento	Inefetividade

**Fonte:** NOTIVISA-ANVISA, 2015

A discussão técnica da ANVISA quanto à avaliação desta notificação descrita na Tabela 40 foi que é importante salientar que casos de inefetividade envolvem diversas variáveis, que não necessariamente estão relacionadas ao medicamento, e por isso são de difícil comprovação. Entre as situações que podem acarretar a inefetividade de um produto podemos citar a forma de armazenamento do medicamento, o uso concomitante de outros medicamentos (interações medicamentosas), o consumo de produtos indutores do metabolismo de medicamentos (por exemplo, álcool ou cigarro), a técnica de aplicação ou mesmo variabilidades genéticas individuais (metabolismo, resistência e desenvolvimento de tolerância ao tratamento). Até a própria expectativa do consumidor ou do profissional de saúde, por exemplo, devido a experiências anteriores, pode constituir um fator confundidor, um viés, em relação a suspeita de inefetividade. Este paciente relatou que fazia uso de bebida alcoólica.

**Tabela 41.** Avaliação das suspeitas das reações adversas náuseas, calafrios, anorexia e fraqueza ao medicamento Infiximabe.

Eventos descritos na literatura	Sim
Parecer causal pelo avaliador	Possível
Medicamentos concomitantes	Azatioprina
Reportável para Uppsala	Sim
Gravidade segundo parecer	Grave
Relação temporal	Plausível
Classificação final do Evento	Reação adversa tipo A

**Fonte:** NOTIVISA-ANVISA, 2015

A discussão técnica da ANVISA quanto à avaliação desta notificação descrita na Tabela 41 foi que as reações adversas relatadas podem ser explicadas pelo IFX. As náuseas estão descritas também pela AZA. Deve ser considerada a evolução da doença de base. Esta análise foi referenciada pelas bulas dos medicamentos e Micromedex.

**Tabela 42.** Avaliação das suspeitas das reações adversas mialgia, prurido, olho vermelho, anemia, náuseas, palidez e febre ao medicamento Infiximabe.

Eventos descritos na literatura	M, OV, A, N, F: Sim PR, P: Não
Parecer causal pelo avaliador	Possível
Medicamentos concomitantes	Azatioprina
Reportável para Uppsala	Sim
Gravidade segundo parecer	Não Grave
Relação temporal	Plausível
Classificação final do Evento	Reação adversa tipo A

**Legenda:** A (anemia), F (febre), M (mialgia), N (náuseas), OV (olho vermelho), P (palidez), PR (prurido).

**Fonte:** NOTIVISA-ANVISA, 2015

A discussão técnica da ANVISA quanto à avaliação desta notificação descrita na Tabela 42 foi que a anemia pode ser explicada pelo medicamento suspeito e pelo concomitante. As outras reações adversas (mialgia, prurido, olho vermelho-conjuntivite, náuseas e febre) podem ser explicadas pelo IFX. A palidez pode ser originada da anemia. A referência utilizada nesta análise foi a bula de cada medicamento.

**Tabela 43.** Avaliação das suspeitas das reações adversas anemia e febre ao medicamento Infiximabe.

Eventos descritos na literatura	Sim
Parecer causal pelo avaliador	Possível
Medicamentos concomitantes	Azatioprina
Reportável para Uppsala	Sim
Gravidade segundo parecer	Grave
Relação temporal	Plausível
Classificação final do Evento	Reação adversa tipo A

**Fonte:** NOTIVISA-ANVISA, 2015

A discussão técnica da ANVISA quanto à avaliação desta notificação descrita na Tabela 43 foi que as reações adversas notificadas estão descritas para o IFX segundo o bulário eletrônico da ANVISA.

**Tabela 44.** Avaliação da suspeita da reação adversa adinamia ao medicamento Infliximabe

Evento descrito na literatura	Não
Parecer causal pelo avaliador	Possível
Medicamentos concomitantes	Azatioprina e Mesalazina
Reportável para Uppsala	Sim
Gravidade segundo parecer	Não Grave
Relação temporal	Plausível
Classificação final do Evento	Reação adversa tipo A

**Fonte:** NOTIVISA-ANVISA, 2015

A discussão técnica da ANVISA quanto à avaliação desta notificação descrita na Tabela 44 foi que a reação adversa está descrita para o medicamento concomitante MSZ segundo a bula do medicamento.

Das 5 reações adversas suspeitas notificadas para o fármaco ADA, 1 foi considerada “concluída” pela ANVISA.

**Tabela 45.** Avaliação da suspeita da reação adversa edema dos membros inferiores ao medicamento Adalimumabe

Evento descrito na literatura	Não
Parecer causal pelo avaliador	Condicional
Medicamentos concomitantes	Azatioprina e Mesalazina
Reportável para Uppsala	Sim
Gravidade segundo parecer	Grave
Relação temporal	Plausível
Classificação final do Evento	Reação adversa tipo A

**Fonte:** NOTIVISA-ANVISA, 2015

A discussão técnica da ANVISA quanto à avaliação desta notificação descrita na Tabela 45 foi que a reação adversa relatada não está descrita para o medicamento suspeito e nem para os concomitantes. Informou que reportou para Uppsala, mas que são necessários mais dados para uma melhor avaliação. As referências utilizadas nesta análise foram as bulas dos medicamentos, Micromedex e Dailymed.

## 6 CONCLUSÕES

O perfil de pacientes portadores de DC encontrado no presente estudo foi de indivíduos sem prevalência de gênero, de etnia parda, que tinham ocupações profissionais variadas e possuíam pelo menos um dos hábitos, como fumar, fazer uso de bebidas alcoólicas ou consumir anti-inflamatórios não esteroides. Usuários oriundos de Teresina ou outros municípios piauienses, sem influência determinada por comorbidades, que não sofreram estresse emocional logo antes de iniciar a doença e não tinham parentes com a doença, com fenótipo fistulizante, tanto na hipótese diagnóstica quanto no diagnóstico definitivo, sendo que o IADC aumentou proporcionalmente ao número de sintomas relatados da data de diagnóstico.

O perfil terapêutico revelou pacientes que utilizaram predominantemente seus medicamentos com prescrição médica; os mais utilizados foram a AZA, o IFX e a MSZ, com reações adversas relatadas notadamente ao IFX, seguido por AZA, PDN, MSZ, ADA e SSZ.

A avaliação feita pelo Sistema NOTIVISA-ANVISA das 147 notificações informadas foi a seguinte: 5 notificações “enviadas”, significando que ainda encontra-se em análise; 116

notificações “em agrupamento”, aguardando novas notificações; 26 notificações “concluídas”, significando que as mesmas foram investigadas como reações adversas ao tratamento farmacológico da DC.

A partir das notificações realizadas, tendo a MSZ como fármaco suspeito de causar reações adversas gerou uma medida sanitária pela ANVISA que foi a alteração da bula dos medicamentos que contêm este princípio ativo sob a forma de ofícios eletrônicos aos fabricantes. A inclusão feita na bula foi de que a MSZ poderá causar conjuntivite com vermelhidão dos olhos.

Uma notificação feita ao NOTIVISA, tendo a PDN como fármaco suspeito de causar a reação adversa acne agravada gerou um alerta por parte da ANVISA, informando que acompanhará o recebimento de novas notificações deste medicamento para a avaliação da necessidade de adoção de medidas sanitárias como a alteração do texto da bula.

## REFERÊNCIAS

ÁLVAREZ, L. S.; PARGA, M. L. C.; RAMÍREZ, V. H.; VILAPLANA, J. C.; MARIÑO, J. R. P.; BRIÓN, J. A. H.; GÓMEZ, L. C.; TURNES, A. M.; RODRIGUEZ, F. D.; BOULLOSA, P. E.; RODRÍGUEZ-PRADA, J. I. Protocolo para La monitorización de la terapia inmunosupresora y biológica en una unidad de atención integral a pacientes com enfermedad inflamatoria intestinal. **Gastroenterología y Hepatología**, v. 35, n. 8, p. 602-607, 2012.

APARÍCIO, A.S. Doença Inflamatória Intestinal: Manutenção Clínica e Novos Tratamentos. Dissertação (Mestrado em Medicina) – **Universidade da Beira Interior**, Covilhã; 20013.

ARAÚJO, S.E.A.; OLIVEIRA Jr, O.; MOREIRA, J. P. T.; HABR-GAMA, A.; CERSKI, C. T. S.; CASERTA, N. M. G. Doença de Crohn Intestinal: Manejo. **Projeto Diretrizes da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina**, p. 1-11, 2008.

ARONSON, J. K.; FERNER, R.E. Joining the DoTS: new approach to classifying adverse drug reactions ( dose relatedness, timing and patient susceptibility) ( Education and Debate). **BMJ**, 2003.

ASSCHE, G. V. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn’s disease: Definitions and diagnosis. **Journal of Crohn’s and Colitis**, n. 4, p. 7-27, 2010.

BARQUERO, E. J. Tratamientos biológicos y cáncer. **PIEL: formación continuada en Dermatología**, v. 26, n. 5, p. 231-235, 2011.

BARREIRO-ACOSTA, M.; LORENZO, A.; DOMINGUEZ-MUNOZ, E. Steroid dependency and steroid resistance in Crohn's disease (CD): is there any predictable risk factor? **Gastroenterology**, v. 130, A40, 2006.

BARROS, P. A. C.; SILVA, A. M. R.; LINS NETO, M. Á. D. F. The epidemiological profile of inflammatory bowel disease patients on biologic therapy at a public hospital in Alagoas. **Journal of Coloproctology**, v. 34, n. 3, p. 131-135, 2014.

BAUMGART, D. C.; SANDBORN, W. J. Crohn's Disease. **Lancet**, n. 380, p. 605-1590, 2012.

BELTRAN, M. Á.; PINA, D. I.; CARNICÉ, R. T.; CANTÓN, O. S.; FERREIRO, S. R. Optimización del tratamiento con azatioprina: determinación de la actividad de tiopurina metil transferasa y las concentraciones de metabolitos tiopurínicos. **Anales de Pediatría**, v. 70, n. 2, p. 126-131, 2008.

BRADLEY, I. F.; DEL VAL, J. H. Definiciones, manifestaciones clínicas y diagnóstico de la enfermedad de Crohn. **Medicine**, v. 11, n. 5, p. 257-265, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Formulário Terapêutico Nacional 2008: Rename 2006**. Brasília: Ministério da Saúde, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência a Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Crohn**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

CAPUCHO, H. C. Farmacovigilância Hospitalar: Processos Investigativos em Farmacovigilância. **Revista Pharmacia Brasileira**- Setembro/ Outubro, p.1-12, 2008.

CATAPANI, W. R. Doença Inflamatória Intestinal. **Biblioteca de Ciências Médicas**, p.1-17, 2010.

CHAPARRO, M. Novedades sobre la eficacia, optimización y seguridad de los tratamientos de la enfermedad inflamatoria intestinal. **Gastroenterología y Hepatología**, v. 35, n. 1, p. 57-67, 2012.

DE CARPI, J. M.; VAREA, V. Respuesta a la suspensión de azatioprina em pacientes con enfermedad de Crohn em la terapia combinada com infliximab. **Anales de Pediatría**, v. 70, n. 3, p. 271-277, 2008.

DIAZ-LEY, B.; GUHL, G.; FERNÁNDEZ-HERRERA, J. Uso de fármacos biológicos em dermatosis fuera de la indicación aprobada. Primera parte: infliximab y adalimumab. **Actas Dermo-Sifiliográficas**, v. 98, p. 657-678, 2007.

DIGNASS, A.; VAN ASSCHE, G.; LINDSAY, J. O.; LEMANN, M.; SODERHOLM, J.; COLOMBEL, J. F. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. **J. Crohn's Colitis**, v. 1, p. 28-62, 2010.

EDWARDS, I. R.; ARONSON, J. K. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis and management. **Lancet**. v. 9237. n. 356, p. 1255-1259, 2000.

ESTRUCH, B. C. Perfil de seguridad y aspectos prácticos a tener en cuenta em la administración de anticuerpos monoclonales. **Neurología**, v. 28, n. 3, p. 169-178, 2011.

FARRÉS, M. F. Efectos secundários cutáneos de los fármacos antagonistas del factor de necrosis tumoral  $\alpha$ . **PIEL: Formación continuada em Dermatologia**, v. 27, n. 10, p. 558-569, 2012.

FERREIRA, F. G.; POLLI, M. C.; OSHIMA-FRANCO, Y.; FRACETO, L. F. Fármacos: Do Desenvolvimento à Retirada do Mercado. **Revista Eletrônica de Farmácia (REF)**, v. VI, n. 1, p. 14-24, 2009.

FIGUEIREDO, P. M.; COSTA, A. A.; SANTA CRUZ, F.C.; MELO, J. R. R.; NOGUEIRA, M. S.; GÓES, T. P. A. Reações Adversas a Medicamentos. **Fármacos & Medicamentos**, p. 32-39, 2009.

FONTELES, M. M. F.; FRANCELINO, E. V.; SANTOS, L. K. X.; SILVA, K. M.; SIQUEIRA, R.; VIANA, G. S. B.; VASCONCELOS, S. M. M.; SOUSA, F. C. F.; MONTEIRO, M. P. Reações adversas causadas por fármacos que atuam no sistema nervoso: análise de registros de um centro de farmacovigilância do Brasil. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 36, n. 4, p. 137-144, 2009.

GOMES, M. J. V. M.; REIS, A. M. M. **Ciências Farmacêuticas**: uma abordagem em farmácia hospitalar. São Paulo: Ed. Atheneu, 2003.

GOMOLLÓN, F. Los conceptos clave sobre enfermedad inflamatoria en constante evolución. Algunas perspectivas desde la Digestive Disease Week 2011. **Gastroenterología y Hepatología**, v. 34, n. 2, p. 43-51, 2011.

GOMOLLÓN, F. Seguridad de los tratamientos em la enfermedad inflamatoria intestinal. **Gastroenterología y Hepatología**, v. 29, n. 3, p. 45-51, 2006.

HABR-GAMA, A.; CERSKI, C. T. S.; MOREIRA, J. P. T.; CASERTA, N. M. G.; OLIVEIRA Jr, O.; ARAÚJO, S. E. A.; Doença de Crohn intestinal: manejo. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 57, n. 1, p. 10-13, 2011.

HANAUER, S. B. Clinical perspectives in Crohn's disease. Turning traditional treatment strategies on their heads: current evidence for "step-up" versus "top-down". **Gastroenterol Disord**, v. 2, n. 7, p. S17-S22, 2007.

KHOR, B.; GARDET, A.; XAVIER, R.J. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. **Nature**, n. 474, p. 17-307, 2011.

LAASS, M. W.; ROGGENBUCK, D.; CONRAD, K. Diagnosis and classification of Crohn's disease. **Autoimmunity Reviews**, v. 13, p. 467-471, 2014.

LEITE, T. O. C.; MATHEUS, M. E. Infliximab para tratamento da Doença de Crohn: da descoberta aos tempos atuais. **Revista Brasileira de Farmácia(RBF)**, v. 93, n. 3, p. 298-303, 2012.

LIMA, J. S.; REZA, D.; TEIXEIRA, S.; COSTA, C. Pesquisa Clínica: fundamentos, aspectos éticos e perspectivas. **Revista da Socerj**, v. 16, n. 4, p. 225-233, 2003.

LOFTUS JR, E. V. Clinical Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease: Incidence, Prevalence and Environmental Influences. **Gastroenterology**, n. 126, p. 1504- 1517, 2004.

LÓPEZ-MARTIN, C.; CHAPARRO, M.; ESPINOSA, L.; BEJERANO, A.; MATÉ, J.; GISBERT, J. P. Adverse events of thiopurine immunomodulators in patients with inflammatory bowel disease. **Gastroenterología y Hepatología**, v. 34, n. 6, p. 385-392, 2011.

MAGRO, F.; CORREIA, L.; LAGO, P.; MACEDO, G.; PEIXE, P.; PORTELA, F.; DIAS, J. A.; BARROS, L.; BELO, T.; CALDEIRA, P.; CERQUEIRA, R.; CHAGAS, C.; CORREIA, M.; FERREIRA, A.; FREIRE, P.; GONÇALVES, A. R.; GONÇALVES, R.; HERCULANO, R.; LOPES, S.; SANTOS, P.M.; MACHADO, A.; MORNA, H.; PIMENTEL, R.; RAMOS, J.; REIS, J.; RODRIGUES, S.; ROSA, I.; SALGADO, M.; VASCONCELOS, H.; VIEIRA, A. I. Decisões clínicas na doença de Crohn. **Jornal Português de Gastreenterologia**, v. 19, n. 2, p. 71-88, 2012.

MILLÁN, M.; CASTRO-FERNÁNDEZ, M.; AMPUERO, J.; ROMERO-GÓMEZ, M. Mielotoxicidade por la interacción entre azatioprina y alopurinol en paciente con enfermedad de Crohn. **Cartas al director**, p. 298-299, 2012.

NARANJO, C. A.; BUSTO, U.; SELLERS, E. M.; SANDOR, P.; RUIZ, I.; ROBERTS, E. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. **Clin Pharmacol Ther**. n. 46, p. 45-239, 1981.

NAVARRO, R.; DAUDÉN, E. Reacciones psoriasiformes paradójicas durante el tratamiento con terapia anti-factor de necrosis tumoral. Manejo clínico. **Actas Dermo-Sifiliográficas**, v. 105, n. 8, p. 752-761, 2013.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. Organização Mundial de Saúde. Boas Práticas Clínicas: Documento das Américas. **IV Conferência Pan-Americana para harmonização da Regulação Farmacêutica**. República Dominicana: Organização Mundial de Saúde, 2005.

PANACCIONE, R.; GHOSH, S. Optimal Use of Biologics in the Management of Crohn's Disease. **Therapeutic Advances in Gastroenterology**, n. 3, p. 179-189, 2010.

PAZ, G. B.; MATEU, P. N.; PERIS, M. A.; NICLÓS, B.B.; SOLER, M. R.; GARCIA, J. P. Optimización del tratamiento inmunomodulador con azatioprina o 6- mercaptopurina en pacientes com enfermedad inflamatoria intestinal. **Gastroenterología y Hepatología**, v. 30, n. 9, p. 511- 517, 2007.

PIMENTEL, L. C. F.; CHAVES, C. R.; FREIRE, L.A.A.; AFONSO, J.C. O inacreditável emprego de produtos químicos perigosos no passado. **Química Nova**, v. 29, n. 5, p. 1138-1149, 2006.

RUIZ- VILLAVERDE, R.; GÁLAN- GUTIERREZ, M. Exacerbación de dermatitis atópica en paciente tratado com infliximab. **Cartas científico-clínicas**, p. 743-746, 2011.

SANS, M. Enfermedad de Crohn. **Gastroenterología y Hepatología**, v. 29, n. 3, p. 57-61, 2006.

SARLO, R. S.; BARRETO, C. R.; DOMINGUES, T. A. M. Compreendendo a vivência do paciente portador de doença de Crohn. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 21, n. 4, p. 629-635, 2008.

SOUSA, A. L.; CALDEIRA, P.; EUSÉBIO, M.; MARTINS, A.; BELO, T.; GUERREIRO, H. Azatioprina na doença inflamatória intestinal: fatores preditivos da resposta sustentada a longo prazo. **Jornal Português de Gastreenterologia**, v. 21, n. 4, p. 147-154, 2014.

STEIN, A. C.; RUBIN, D. T.; HANAUER, S. B.; COHEN, R. D. Predictors of clinical response, re- induction dose, and dose increase with cetolizumab pegol in Crohn's disease. **Gastroenterology**, v. 142, p. 6- S355, 2012.

SUBÍAS, A. M.; GARCÍA-LÓPEZ, S.; TORRES, B. S.; DOMENCHE, L.O.; GÁMEZ, A. G.; GOMOLLÓN, F. Esclerosis múltiple como efecto adverso de los agentes antifactor de necrosis tumoral alfa: una complicación infrecuente pero relevante de infliximab em la enfermedad de Crohn. **Gastroenterología y Hepatología**, v. 36, n. 2, p. 81-85, 2013.

TOSCANO, E.; COTTA, J.; ROBLES, M.; LUCENA, M.I.; ANDRADE, R. J. Toxicidad hepática inducida por los nuevos fármacos inmunosupresores. **Gastroenterología y Hepatología**, v. 33, n. 1, p. 54-65, 2009.

VERDEJO, C. C.; CORTÉS, J. I.; FRANCH, L. A.; ALONSO, R. H.; IVORRA, J. A. R.; FERNÁNDEZ-LLANIO, N.; SANCHO, J. J. A. Lesiones Cutáneas asociadas al tratamiento anti- factor de necrosis tumoral alfa. **Seminarios de la fundación Española de Reumatología**, v. 8, n. 2, p. 98-105, 2007.



## APÊNDICE 1



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**  
**MESTRANDA: GALILEIA SANTOS OLIVEIRA BARBOSA**  
**ORIENTADOR: Professor Dr. RIVELILSON MENDES DE FREITAS**

### Ficha de Acompanhamento de Paciente com Reação Adversa a Medicamento

#### 1. DADOS DO PACIENTE

Nome:		Unidade:	Enf./Leito:
Prontuário:	Data da Internação:	Data da Alta:	Data da notificação:
Data Nascim.:     /     /	Estado Civil: ( ) solteiro ( ) casado ( ) viúvo ( ) separado ( ) amigado ( ) NA		
Grau de Instrução: ( ) analfabeto ( ) 1º grau compl./incompl. ( ) 2º grau compl./incompl. ( ) 3º grau compl./incompl.			
Profissão:		Hábitos: ( ) tabagismo ( ) alcoolismo ( ) outros:	
Cor/Raça:	Naturalidade:		
Hipótese diagnóstica admissão:			
Diagnóstico final/ alta hospitalar:			

Co-morbidades:

## 2. RESUMO DA HISTÓRIA CLÍNICA


## 3. ANAMNESE MEDICAMENTOSA

MEDICAMENTO	DOSE DIÁRIA (mg)	ÍNICIO DE USO	FIM DO USO	VIAS DE ADMINISTRAÇÃO	Posologia
1.					
2.					
3.					
4.					
5.					

Ficha adaptada com base na "Ficha de Anamnese" do Centro de Farmacovigilância do Ceará (CEFACE/ GPUIM/ UFC)

## 4. ANTECEDENTES DE HIPERSENSIBILIDADE MEDICAMENTOSA

MEDICAMENTO	TIPO DE HIPERSENSIBILIDADE	DATA EM QUE OCORREU
1.		
2.		
3.		
4.		
5.		

## 5. DESCRIÇÃO DA REAÇÃO ADVERSA A MEDICAMENTO

DESCRIÇÃO DA REAÇÃO	DIA EM QUE OCORREU	MEDICAMENTO SUSPEITO
1.		
2.		
3.		
4.		
5.		

## 6. DADOS COMPLEMENTARES SOBRE A NOTIFICAÇÃO

Tipo de notificação: ( ) Busca Ativa ( ) Dica ( ) Notificação espontânea	Caso avaliado pelo NOTIVISA: ( ) Sim ( ) Não
---	--

Nome do Notificador:	Profissão do Notificador:
Nº da notificação:	
Data da notificação:	

Ficha adaptada com base na “Ficha de Anamnese” do Centro de Farmacovigilância do Ceará (CEFACE/ GPUIM/ UFC)

### ANEXO 1



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ**  
**CAMPUS MINISTRO PETRÔNIO**  
**PORTELLA**  
**HOSPITAL UNIVERSITARIO**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**CURSO DE FARMÁCIA**



Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

**Título do projeto: Monitorização dos efeitos adversos ao tratamento farmacológico em portadores da Doença de Crohn**

**Pesquisador responsável:** Rivelilson Mendes de Freitas.

**Instituição/Departamento:** Centro de Ciências da Saúde/Campus Ministro Petrônio Portella/Hospital Universitário

**Telefone para contato:** 86-8118-2379 ou 86-3215-5870.

**Local da coleta de dados:** Hospital de Universitário no município de Teresina, Piauí.

Prezado (a) Senhor (a):

- Você está sendo convidado (a) a responder às perguntas deste questionário de forma totalmente **voluntária**.
- Antes de concordar em participar desta pesquisa e responder este questionário, é muito importante que você compreenda as informações e instruções contidas neste documento.
- Os pesquisadores deverão responder todas as suas dúvidas antes que você se decidir a participar.
- Você tem o direito de **desistir** de participar da pesquisa a qualquer momento, sem nenhuma penalidade e sem perder os benefícios aos quais tenha direito.

#### **Objetivo do estudo:**

O objetivo do estudo é avaliar os efeitos adversos durante o tratamento farmacológico em portadores da Doença de Crohn no Hospital Universitário no município de Teresina, Piauí, tendo em vista a segurança de seu uso. Essas informações serão usadas também para a estruturação das atividades do Grupo de Estudos sobre Medicamentos (GEUM) e do Serviços de Farmácia Hospitalar e Farmácia Clínica sobre farmacovigilância e reações adversas observadas durante o tratamento.

**Procedimentos.** A sua participação nesta pesquisa consistirá apenas no preenchimento deste questionário se necessário, respondendo quando necessário às perguntas formuladas. O projeto também visa estudar os tratamentos prescritos, para isso solicita-se o acompanhamento e principalmente o acesso aos registros dos prontuários dos senhores realizados durante o tratamento clínico pelos profissionais do Hospital Universitário.

**Benefícios.** Esta pesquisa trará maior conhecimento sobre o tema abordado, sem benefício direto para você.

**Riscos.** Um primeiro ponto é que inexistente pesquisa envolvendo seres humanos sem riscos. Essa é a premissa trabalhada pela Resolução: “Toda pesquisa com seres humanos envolve risco em tipos e gradações variados”. O controle ético na realização dessas pesquisas é feito

pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, formados nas Instituições de pesquisa e podendo atender a outras da região. Esse Comitê possui formação plural, com representantes da comunidade e dos usuários. Nenhum membro perceberá qualquer valor monetário para participar do colegiado. No entanto, por mais que existam riscos, cabe ao Comitê ponderar com os benefícios de forma a resultar, sempre, na equivalência ou superioridade dos bônus.

Para que a pesquisa possa ser realizada, necessário será a observação rigorosa de algumas referências, há algum tempo denominado princípios. A partir da autonomia, não maleficência, beneficência, justiça e equidade, no mínimo, os direitos e deveres dos participantes tendem a restar assegurados, assim como da comunidade científica e do Estado. Os participantes após manifestar a vontade em integrar a pesquisa, livre e espontaneamente, após um rígido processo de esclarecimento assinarão o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). O responsável pela pesquisa pontuará todas características: justificativa, objetivos, metodologia, resultados esperados, riscos, benefícios, apoio prestado durante e após o término da pesquisa, entre outros.

A materialização da aceitação à pesquisa será concretizada pela assinatura do TCLE. A exigência deste esclarecimento é vigente, internacionalmente, desde 1947, com o Código de Nuremberg. Essa norma surgiu para que episódios de indignidade humana e de avanço científico a qualquer custo não viessem mais a ocorrer, como na Segunda Guerra Mundial. O consentimento livre e esclarecido de anuência do participante a este projeto de pesquisa e/ou de seu representante legal, livre de vícios (simulação, fraude ou erro), dependência, subordinação ou intimidação, após esclarecimento completo e pormenorizado sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que este possa acarretar.

O participante da pesquisa poderá, a qualquer momento, retirar seu consentimento em participar da pesquisa sem sofrer qualquer represália. Essa possibilidade será conhecida como recusa inócua. Uma inovação na Resolução CNS 466/12 que revogou a Resolução CNS 196/96 é o chamado termo de assentimento. Esse termo é exigido dos menores e/ou dos incapazes, como segue: assentimento livre e esclarecido - anuência do participante da pesquisa, criança, adolescente ou legalmente incapaz, livre de vícios (simulação, fraude ou erro), dependência, subordinação ou intimidação. Se houver estes participantes os mesmos serão esclarecidos sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa lhes acarretar, na medida de sua compreensão e respeitados em suas singularidades.

Enfim, este projeto de pesquisa, obrigatoriamente, obedecerá a Resolução CNS número 466/2012. O mesmo visa também permitir que a devida assistência seja dada aos

participantes e que, mesmo após o término, os benefícios alcancem essas partes, evitando passarem, simplesmente, por cobaias humanas.

Devido ao risco de reações anafiláticas com o uso de imunobiológicos e outros medicamentos, a sua administração deve ocorrer em ambiente controlado e com a presença de resposta médica urgente caso seja necessário (APARÍCIO, 2013). No HU-PI, local da pesquisa, as infusões com imunobiológicos acontecem às terças e sextas-feiras em ambiente adequado com total monitorização multiprofissional (médicos, enfermeiros e farmacêuticos). Reações que porventura possam ocorrer em ambiente familiar são monitoradas em serviços de urgência médica com relato posterior à equipe multiprofissional.

**Sigilo.** As informações fornecidas por você terão sua privacidade garantida pelos pesquisadores responsáveis. Os sujeitos da pesquisa não serão identificados em nenhum momento, mesmo quando os resultados desta pesquisa forem divulgados em qualquer forma.

Ciente e de acordo com o que foi anteriormente exposto, eu \_\_\_\_\_, estou de acordo em participar desta pesquisa, assinando este consentimento em duas vias, ficando com a posse de uma delas.

Teresina, Pi - de \_\_\_\_\_ de 2015

\_\_\_\_\_  
Assinatura

\_\_\_\_\_  
Número da identidade

---

**Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato:** CEP Comitê de Ética em Pesquisa - UFPI. Campus Universitário Ministro Petrônio Portella - Bairro Ininga. Pró Reitoria de Pesquisa - PROPESQ. CEP: 64.049-550 - Teresina - PI. Tel:(86)3237-2332.e-mail:cep.ufpi@ufpi.edu.br, CEP/UFPI.

## ANEXO 2

### Termo de Esclarecimento e Responsabilidade

Sulfassalazina, mesalazina, azatioprina, metotrexato, infliximabe, adalimumabe e metilprednisolona.

Eu, \_\_\_\_\_(nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de sulfassalazina, mesalazina, azatioprina, metotrexato, infliximabe, adalimumabe e metilprednisolona, indicados para o tratamento da doença de Crohn.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico \_\_\_\_\_(nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado (a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer os seguintes benefícios: - remissão dos sintomas se portador de doença ativa; - prevenção de recorrências se em remissão; - fechamento de todas as fístulas;

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos:

- sulfassalazina e mesalazina: risco na gravidez é improvável; estudos em animais não mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos;
- azatioprina e metilprednisolona: há evidências de riscos ao feto com o uso, mas um benefício potencial pode ser maior do que os riscos;
- efeitos adversos mais comuns da sulfassalazina: dores de cabeça, reações alérgicas (dores nas juntas, febre, coceira, erupção cutânea), sensibilidade aumentada aos raios solares, dores abdominais, náusea, vômitos, perda de apetite, diarreia; efeitos adversos mais raros: diminuição do número dos glóbulos brancos no sangue, parada na produção de sangue pela medula óssea (anemia aplásica), anemia por aumento da destruição dos glóbulos vermelhos do sangue (anemia hemolítica), diminuição do número de plaquetas no sangue (aumento dos riscos de sangramento), piora dos sintomas da retocolite ulcerativa, problemas no fígado, falta de ar associada a tosse e febre (pneumonite intersticial), dor nas juntas, dificuldade para engolir, cansaço associado à formação de bolhas e à perda de regiões da pele e de mucosas (síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica) e desenvolvimento de sintomas semelhantes aos do lúpus eritematoso sistêmico (ou seja, bolhas na pele, dor no peito, mal-estar, erupções cutâneas, falta de ar e coceira);
- efeitos adversos da mesalazina: dores de cabeça, reações alérgicas (dores nas juntas, febre, coceira, erupção cutânea), sensibilidade aumentada aos raios solares, queda de cabelo, dores abdominais, náusea, vômitos, perda de apetite, diarreia, diarreia com sangue, tonturas, rinite, cansaço ou fraqueza; efeitos adversos mais raros: hepatite medicamentosa, pancreatite e pericardite;
- efeitos adversos da azatioprina: diminuição das células brancas, vermelhas e plaquetas do sangue, náusea, vômitos, diarreia, dor abdominal, fezes com sangue, problemas no fígado e no pâncreas, febre, calafrios, diminuição de apetite, vermelhidão de pele, queda de cabelo, aftas, dores nas juntas, problemas nos olhos, falta de ar, pressão baixa, problemas nos pulmões, reações de hipersensibilidade e diminuição das defesas imunológicas do organismo com ocorrência de infecções; pode causar câncer em animais e, provavelmente, tenha o mesmo efeito na espécie humana;
- efeitos adversos do metotrexato: convulsões, confusão mental, febre, calafrios, sonolência, queda de cabelo, espinhas e furúnculos, alergias de pele, sensibilidade à luz, alterações da pigmentação da pele, formação de bolhas e perda de regiões da pele e de mucosas (síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica), náusea, vômitos, perda de apetite, inflamação na boca, úlceras de trato gastrointestinal, problemas no fígado, diminuição das células brancas do sangue e das plaquetas, problemas nos rins, problemas nos pulmões, diminuição das defesas imunológicas do organismo com ocorrência de infecções;

- efeitos adversos do infliximabe: náusea, diarreia, dor abdominal, vômito, má digestão, azia, dor de cabeça, fadiga, febre, tontura, dor, rash cutâneo, prurido, bronquite, rinite, infecção de vias aéreas superiores, tosse, sinusite, faringite, reativação de tuberculose, reação à infusão, dor no peito, infecções, reações de hipersensibilidade, dor nas juntas, dor nas costas, infecção do trato urinário; outros efeitos: abscesso, hérnia abdominal, aumento dos níveis das aminotransferase/transaminases hepáticas (ALT/TGP e AST/TGO), anemia, ansiedade, apendicite, artrite, problemas no coração, carcinoma basocelular, cólica biliar, fratura óssea, infarto cerebral, câncer de mama, celulite, colecistite, colelitíase, confusão, desidratação, delírio, depressão, hérnia diafragmática, falta de ar, disúria, inchaço, confusão mental, endometriose, endoftalmite, furúnculos, úlcera gástrica, hemorragia gastrointestinal, hepatite colestática, herpes-zóster, hidronefrose, pressão alta ou baixa, hérnia de disco intervertebral, inflamação, obstrução intestinal, perfuração intestinal, estenose intestinal, cisto articular, degeneração articular, infarto renal, leucopenia, linfangite, lúpus eritematoso sistêmico, linfoma, mialgia, isquemia miocárdica, osteoartrite, osteoporose, isquemia periférica, problemas nos pulmões, nos rins e no pâncreas, adenocarcinoma de reto, sepse, câncer de pele, sonolência, tentativa de suicídio, desmaios, problemas nos tendões, diminuição de plaquetas, trombose, úlceras e perda de peso; pode facilitar o estabelecimento ou agravar infecções fúngicas e bacterianas;

- efeitos adversos da adalimumabe: infecção do trato respiratório superior, dor, inchaço, vermelhidão e prurido no local da injeção; outras reações: vários tipos de infecções (respiratórias, urinárias, dermatológicas), linfopenia, anemia, dor de cabeça, dormências, hipertensão, tosse, dor nasofaríngea, congestão nasal, distúrbios gastrointestinais (náusea, dor abdominal), distúrbios cutâneos e subcutâneos, fadiga e fraqueza; algumas precauções devem ser tomadas em relação à possível reativação do vírus da hepatite B em portadores crônicos do vírus, ou em casos de infecções localizadas e crônicas; pode facilitar o estabelecimento ou agravar infecções fúngicas e bacterianas;

- efeitos adversos da metilprednisolona: retenção de líquidos, aumento da pressão arterial, problemas no coração, fraqueza nos músculos, problema nos ossos (osteoporose), problemas de estômago (úlceras), inflamação do pâncreas (pancreatite), dificuldade de cicatrização de feridas, pele fina e frágil, irregularidades na menstruação e manifestação de diabetes melito;

- contraindicação em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos;

- o risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido.

Sei também que continuarei a ser atendido (a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

Sim  Não

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

Sulfassalazina

Mesalazina

Azatioprina

Metotrexato

Infliximabe

Adalimumabe

Metilprednisolona

Local: Data:

Nome do paciente:

Cartão Nacional de Saúde:

Nome do responsável legal:

Documento de identificação do responsável legal:

Assinatura do paciente ou do responsável legal

Médico responsável:

CRM:UF:

Assinatura e carimbo do médico

Data:

Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou ao seu responsável legal.

Nota 1: Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo. Para acesso à versão atualizada deste Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) e dos demais PCDT publicados em versão final pelo Ministério da Saúde, clique aqui [Nota 2: O seguinte medicamento integra o procedimento hospitalar da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS: 06.03.01.001-6 Metilprednisolona 500 mg injetável \(por ampola\).](#) Nota 3: O seguinte medicamento integra o procedimento hospitalar da Tabela de Procedimentos, Medicamentos,

Órteses, Próteses e Materiais do SUS: 06.03.02.005-4 Ciclosporina 50 mg injetável (por frasco-ampola)

## ANEXO 3

## Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
PIAUÍ - UFPI

## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

## DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO A PORTADORES DA DOENÇA DE CROHN: IMPLANTAÇÃO DE UM PROGRAMA DE ATENÇÃO FARMACÊUTICA

**Pesquisador:** HILRIS ROCHA E SILVA

**Área Temática:** Área 3. Fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos novos (fases I, II e III) ou não registrados no país (ainda que fase IV), ou quando a pesquisa for referente a seu uso com modalidades, indicações, doses ou vias de administração diferentes daquelas estabelecidas, incluindo seu emprego em combinações.

**Versão:** 2

**CAAE:** 17587913.9.0000.5214

**Instituição Proponente:** EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES - EBSERH

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

## DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 510.998

**Data do Relatório:** 27/11/2013

## Apresentação do Projeto:

O presente estudo tem como objetivo realizar o acompanhamento farmacoterapêutico no âmbito da Atenção Farmacêutica prestada a usuários do Hospital Universitário (HU) da Universidade Federal do Piauí (UFPI) portadores da Doença de Crohn. O projeto de pesquisa será desenvolvido durante o período de Março de 2013 a Fevereiro de 2016 no HU/UFPI.

localizado na cidade de Teresina, Piauí. Após concordar com o acompanhamento os usuários assinarão o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. A cada entrevista serão coletadas as informações necessárias, estudadas as patologias, os medicamentos em uso e realizadas intervenções farmacêuticas. É esperado que com o acompanhamento farmacoterapêutico dos portadores da DC por meio do estudo observacional, prospectivo, de base hospitalar, seja possível identificar e solucionar problemas relacionados aos medicamentos e/ou resultados negativos associados à medicação apresentados pelos indivíduos com Doença de Crohn atendidos pelo HU/UFPI, contribuindo para a evolução do seu quadro de saúde e melhora da qualidade de vida.

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo geral:

Endereço: Campus Universitário Ministro Petrônio Portela  
Bairro: Vila Gea SGT 10 CEP: 64.049-500  
UF: PI Município: TERESINA  
Telefone: (86)3215-5734 Fax: (86)3215-5660 E-mail: cep.ufpi@ufpi.br

Página 07 de 04

UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
PIAUÍ - UFPI

Continuação do Parecer: 510.998

O presente estudo tem como objetivo realizar o acompanhamento farmacoterapêutico no âmbito da Atenção Farmacêutica prestada aos usuários dos serviços de saúde do Hospital Universitário (HU) da Universidade Federal do Piauí (UFPI) na cidade de Teresina, Piauí, portadores da Doença:

Verificar os parâmetros biológicos apresentados pelos usuários durante o acompanhamento farmacoterapêutico de acordo com a avaliação das necessidades de cada caso;

Elaborar e fornecer materiais educativos e informativos sobre a patologia e os benefícios dos medicamentos prescritos orientando sobre o uso racional desses fármacos; Identificar o grau de adesão ao tratamento e orientar sobre os problemas relacionados com medicamentos e/ou patologia que podem surgir devido a ausência do tratamento; Identificar, registrar e solucionar as reações adversas a medicamentos (RAMs) e os demais problemas relacionados com medicamentos (PRMs), evitando os resultados negativos a eles;

Realizar um levantamento dos principais fármacos prescritos e as interações medicamento-medicação, medicamento-caféina, medicamento alimento/nutrientes, medicamento-nicotina e medicamento-bebidas;

Avaliar o grau de satisfação dos usuários acompanhados pelo estudo com o serviço de Atenção Farmacêutica prestado.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:**

O estudo a ser realizado no HU, poderá sofrer influência da disponibilidade dos usuários que a pesquisa abrange, o que poderá impossibilitar a aplicação na íntegra da metodologia Dáder. Além da indisponibilidade de dados laboratoriais nos prontuários de grande parte dos pacientes, limitando a investigação das alterações laboratoriais relacionadas ao uso dessa farmacoterapia, alterações estas que não podem ser subestimadas, dada sua crucial importância no diagnóstico dos mais graves efeitos do uso do tratamento farmacológico. Desta forma, o extenso levantamento bibliográfico realizado, abordando publicações mais recentes, apontou outras variáveis consideradas como possíveis fatores de risco. Esses fatos corroboram com o projeto, e se propõe a responder questões como a presença de alterações laboratoriais nos portadores da DC em uso de um tratamento farmacológico convencional ou com imunobiológicos caso estejam ausentes nos prontuários médicos, possibilitando a identificação de danos hepáticos e renais, além da influência de fatores como a idade, o tempo de exposição, a presença de doenças associadas e quais os

indicadores para a detecção precoce do risco de ocorrência dessas reações.

**Benefícios:**

Endereço: Campus Universitário Ministro Petrônio Portela  
Bairro: Vila Gea SGT 10 CEP: 64.049-500  
UF: PI Município: TERESINA  
Telefone: (86)3215-5734 Fax: (86)3215-5660 E-mail: cep.ufpi@ufpi.br

Página 02 de 04