

Reações adversas no tratamento da doença inflamatória intestinal em um Ambulatório de Referência

Adverse reactions in inflammatory bowel disease treatment in a Reference Center

Bruna Romano Correa¹, Mylena Schneider Becale¹, Felipe Bertollo Ferreira¹,
Fabiano Quarto Martins¹, Ana Paula Hamer Sousa Clara¹, Felipe Welling Lorentz¹

Resumo

Introdução: A Doença Inflamatória Intestinal que compreende, principalmente, a Doença de Crohn e a Retocolite Ulcerativa, consiste em um grupo de condições inflamatórias crônicas que afetam predominantemente o trato gastrointestinal de indivíduos suscetíveis expostos a fatores de risco ambientais. Estudos recentes demonstram que a incidência e a prevalência da doença vêm aumentando em diferentes regiões do mundo. Em paralelo, há crescimento na utilização de imunomoduladores e terapias biológicas, tornando necessária a análise de seus riscos e impactos. Devido às terapias de longa duração com medicamentos sujeitos a efeitos nocivos, pacientes em vigência de tratamento podem evoluir com reações adversas. **Objetivos:** Analisar a ocorrência de reações adversas a medicamento durante o tratamento farmacológico de pacientes do Ambulatório de Referência de Doenças Inflamatórias Intestinais do Hospital Santa Casa de Misericórdia em Vitória – ES. **Métodos:** Estudo observacional e analítico de pesquisa documental retrospectiva através da coleta de dados durante o mês de outubro de 2020, em registros de pacientes em acompanhamento clínico. **Conclusão:** O perfil de reações adversas a medicamentos do estudo concordou majoritariamente com dados da literatura. Por meio desses dados será possível desenvolver estratégias voltadas ao rastreamento, prevenção e redução das reações adversas a medicamentos, contribuindo para a diminuição da morbimortalidade e dos custos inerentes ao tratamento.

Palavras chave: Reações adversas relacionadas a medicamentos, Efeitos colaterais, Doença de Crohn, Colite ulcerativa, Doenças inflamatórias intestinais

Abstract

Introduction: Inflammatory Bowel Disease, which mainly comprises Crohn's Disease and Ulcerative Colitis, consists of a group of chronic inflammatory conditions that predominantly affect the gastrointestinal tract of susceptible individuals exposed to environmental risk factors. Recent studies show that the incidence and prevalence of the disease has been increasing in different regions of the world. In parallel, there is a growth in the use of immunomodulators and biological therapies, making it necessary to analyze their risks and impacts. Due to long-term therapies with drugs subject to harmful effects, patients undergoing treatment may evolve with adverse reactions. **Objective:** To analyze the occurrence of adverse reactions to drugs during the pharmacological treatment of patients at the Reference Clinic for Inflammatory Bowel Diseases at Hospital Santa Casa de Misericórdia in Vitória - ES (HSCMV). **Methods:** This is an observational and analytical study of retrospective documentary research was carried out through of data during the month of October 2020, in patient records under clinical follow-up. **Conclusion:** The adverse drug reactions (ADR) profile of the study mostly agreed with data from the literature. Through these data, it will be possible to develop strategies aimed at screening, preventing and reducing ADRs, contributing to the reduction of morbidity and mortality and costs inherent to treatment.

Keywords: Drug-related adverse reactions, Side effects, Crohn's disease, Ulcerative colitis, Inflammatory bowel diseases

Introdução

A Doença Inflamatória Intestinal (DII) que compreende, principalmente, a Doença de Crohn (DC) e a Retocolite Ulcerativa (RCU), consiste em um grupo de condições inflamatórias crônicas. Ambas afetam predominantemente o trato gastrointestinal de indivíduos suscetíveis expostos a fatores de risco ambientais⁽¹⁾.

A epidemiologia da DII vem sofrendo uma variação global. Estudos recentes demonstram que a

1. Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM). Curso de Medicina. Vitória – ES - Brasil
Trabalho realizado: Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM). Departamento de Gastroenterologia. Vitória – ES – Brasil

Endereço para correspondência: Bruna Romano Correa. Rua Humberto Serrano, 1161, Aptº 201, Itapuã - 29101-595 - Vila Velha - Espírito Santo – Brasil

incidência e a prevalência vêm aumentando em diferentes regiões do mundo e sugerem que maiores taxas estão associadas a regiões mais industrializadas⁽¹⁾. Em países desenvolvidos, a prevalência situa-se em torno de 50:100.000 habitantes, e a incidência em torno de 5:100.000 habitantes por ano, respectivamente⁽²⁾. Em um estudo realizado no estado do Espírito Santo, Brasil, a prevalência da DII foi de 38,2:100.000 habitantes, e a incidência foi de 7,7:100.000 habitantes por ano, baseadas no censo do ano de 2014, incluindo pacientes dos sistemas público e privado de saúde⁽³⁾.

A incidência possui um padrão bimodal, atingindo tanto adultos jovens, dos 20 aos 40 anos, quanto idosos a partir dos 55 anos. Acomete predominantemente indivíduos brancos e tem distribuição similar em ambos os sexos, com prevalência aumentada no sexo feminino na DC⁽⁴⁾.

A DII é uma condição de curso intermitente. A apresentação varia de acordo com a fase clínica da doença. Sintomas mais graves estão presentes durante o período de atividade da doença e diminuem, podendo até mesmo desaparecer, durante o período de remissão⁽⁵⁾. Os principais sintomas incluem diarreia, dor abdominal e sangramento gastrointestinal. Manifestações inflamatórias sistêmicas como febre, fadiga e perda de peso também podem estar presentes. Além disso, tanto a DC quanto a RCU podem causar manifestações extra intestinais em cerca de 25-40% dos pacientes, incluindo artralgias, eritema nodoso, pioderma gangrenoso, uveíte anterior, entre outros⁽⁵⁻⁶⁾.

Algumas particularidades que influenciam na apresentação clínica podem ser citadas em relação aos espectros da DII. A RCU compromete o reto e o cólon de forma contínua e ascendente. A DC pode acometer todo o trato gastrointestinal, desde a boca até o ânus com predileção pelo íleo terminal, de forma segmentar, alternando áreas de mucosa lesada e áreas de mucosa saudáveis. A DC envolve toda a parede intestinal com comprometimento transmural, já a RCU compromete predominantemente a mucosa⁽⁷⁾.

A DII não é curável. Os objetivos do tratamento consistem em minimizar os sintomas, melhorar a qualidade de vida, reduzir a progressão da doença, promover cicatrização da mucosa e prevenir suas complicações. Os principais alvos a serem atingidos são: resposta clínica, laboratorial, endoscópica e histológica⁽⁶⁾.

O tratamento de escolha para indução da remissão dos quadros moderados a graves de DII são os corticosteroides, objetivando controle clínico da doença. Esses agentes atuam como ponte para ação efetiva de imunomoduladores e/ou biológicos para cicatrização da mucosa intestinal⁽⁷⁻⁸⁾. Sabe-se, todavia, que os corticosteroides não são capazes de induzir resposta endoscópica e histológica na mesma proporção que

a resposta clínica⁽⁸⁾. Além disso, possuem inúmeras reações adversas e efeitos deletérios quando utilizados por longos períodos como: osteoporose, síndrome metabólica, doença cardiovascular, infecções, osteonecrose e catarata⁽⁹⁾.

As opções para manutenção da remissão são inúmeras e a escolha depende de particularidades do paciente e características intrínsecas ao medicamento. Em paralelo ao crescente número de pacientes diagnosticados a utilização conjunta de todos ou de parte destes medicamentos, também está aumentando, tornando a análise de seus impactos cada vez mais necessária⁽¹⁰⁾.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define reação adversa a medicamento (RAM) como “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”. A morbidade e a mortalidade por uso de medicamentos são consideradas graves problemas de saúde pública em todo o mundo, sendo responsáveis por numerosas hospitalizações, pelo aumento do tempo de permanência hospitalar e, até mesmo, por óbitos. Estudos internacionais evidenciam que elas representam a quarta causa de óbito nos EUA e são responsáveis por cerca de 3 a 6% das hospitalizações⁽¹¹⁾.

As principais classes de medicamentos utilizados na terapia de manutenção da DII são: aminossalicilatos (5'ASA), imunossuppressores e imunobiológicos (BIO). Dentre os 5'ASA, utilizados principalmente na RCU, a Sulfassalazina (SSZ) e a Mesalazina (MZ), são largamente utilizados no tratamento da DII, principalmente em casos leves. Os efeitos adversos são geralmente relacionados ao uso da SSZ, mas há pacientes intolerantes às duas drogas. Dor abdominal, náusea, vômitos, anorexia, cefaleia, hemólise, infertilidade masculina, são as principais RAM. Com menos frequência, os efeitos colaterais da SSZ podem ocorrer como resultado de hipersensibilidade (alergia ou idiossincrasia): febre, erupção cutânea, linfadenopatia, nefrite intersticial aguda, síndrome de Stevens Johnson, agranulocitose, hepatite, pancreatite e exacerbação da diarreia. Alguns pacientes com intolerância à SSZ podem tolerar o uso da MZ, entretanto, 10 a 20% dos pacientes são intolerantes a ambas as drogas, apresentando RAM SSZ-like à MZ. Os efeitos adversos à MZ são semelhantes aos causados pela SZ, porém, em menor frequência⁽⁷⁾.

Os imunossuppressores, como a azatioprina (AZA), podem causar reações de hipersensibilidade dose-dependente, principalmente nas primeiras quatro semanas de uso. Os principais sintomas são: febre, rash, mialgia, artralgia, leucocitose e disfunção renal e/ou hepática. Mielotoxicidade pode ocorrer em 2-5%

dos pacientes. Pancreatite aguda pode ocorrer em até 4% dos pacientes, principalmente no início da terapia. Linfoma e câncer de pele não melanoma também podem estar associados ao uso da AZA. Além disso, o medicamento pode aumentar o risco de infecções oportunistas no contexto de transplante de órgãos sólidos, doenças autoimunes ou condições inflamatórias, como a DII, mesmo na ausência de neutropenia⁽¹²⁾.

Dentre os BIO, os do tipo antifator de necrose tumoral (anti-TNF) são os principais medicamentos utilizados para casos moderados e graves de DII. São representados principalmente pelo Infliximabe (IFX), Adalimumabe (ADA) e Certolizumabe (CRT). Os principais efeitos adversos são relacionados a infecções oportunistas, sendo a investigação de hepatite B e tuberculose mandatórias antes de iniciar a terapia. Reações infusionais podem ocorrer em 3-17% dos pacientes como: rash, prurido, desconforto, hiper ou hipotensão e angioedema. Lesões cutâneas podem ocorrer a qualquer tempo após o início da terapia, como lesões psoríase-like ou eczematosas. Estudos demonstram aumento do risco de melanoma e linfoma, neste último, principalmente quando em uso de terapias imunossupressoras associadas. O risco de displasia de colo uterino também é aumentado, motivando o incentivo às pacientes a realizar o "screening". O aumento do risco de complicações pós-operatórias ainda é controverso⁽¹²⁾.

O Vedolizumabe (VED) é uma anti-integrina utilizada no tratamento da DII. Dentre os efeitos adversos podem ocorrer reações infusionais e menos de 1% dos pacientes podem desenvolver malignidades. Foram relatadas em 0,6% dos casos infecções por *Clostridium*, seps e tuberculose⁽¹²⁾.

Devido aos riscos e impacto das RAM no tratamento da DII, tornou-se relevante o estudo da prevalência e distribuição na população estudada, na qual não havia análises prévias sobre o tema.

Objetivos

• Objetivos Gerais

Analisar a ocorrência de reações adversas durante o tratamento farmacológico de pacientes do Ambulatório de Referência em Doenças Inflamatórias Intestinais do Hospital Santa Casa de Misericórdia em Vitória - ES (HSCMV).

• Objetivos Específicos

- ✓ Identificar os medicamentos utilizados no tratamento de pacientes com RCU e DC no ambulatório de DII do HSCMV;
- ✓ Avaliar e descrever a ocorrência de reações adversas a medicamento durante o tratamento dos pacientes;

- ✓ Comparar a ocorrência das reações adversas entre as principais classes de medicamentos utilizados no serviço;
- ✓ Comparar a ocorrência das reações adversas observadas no serviço com a literatura.

Métodos

• Tipo de Estudo

Trata-se de um estudo observacional e analítico de pesquisa documental retrospectiva. Os indivíduos estudados foram pacientes cadastrados no Ambulatório de Referência de Doenças Inflamatórias Intestinais do HSCMV. O estudo foi realizado através da coleta de dados durante o mês de outubro de 2020 em registros de pacientes que compareceram à consultas do período de 2014 a 2020.

• Critérios de Inclusão

Foram incluídos no estudo pacientes diagnosticados com DII acompanhados no Serviço de Gastroenterologia do HSCMV. Os critérios de inclusão foram os seguintes:

- ✓ Pacientes de qualquer faixa etária;
- ✓ Pacientes de qualquer sexo;
- ✓ Pacientes com diagnóstico de RCU ou DC firmados pela associação de exame clínico, exames complementares como marcadores inflamatórios, exames endoscópicos, exames de imagem e anatomopatologia;
- ✓ Pacientes que possuíam pelo menos duas consultas ambulatoriais no serviço;
- ✓ Pacientes em uso atual ou prévio de terapia medicamentosa regular.

• Critérios de Exclusão

- ✓ Pacientes sem diagnóstico definido de DII;
- ✓ Pacientes sem dados em prontuário relacionados ao tratamento farmacológico atual e prévio.

• Aspectos Éticos e Coleta de Dados

Trata-se de um estudo retrospectivo de análise de dados secundários, existentes nos prontuários informatizados (Sistema MV) do Serviço de Gastroenterologia do HSCMV. A coleta de dados foi iniciada apenas após avaliação e aprovação do projeto no Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), sob o número de CAAE: 37539020.1.0000.5065.

Durante a coleta de dados, os pesquisadores não tiveram contato com os pacientes, além de restringir à busca a dados relacionados ao diagnóstico, registro de reações adversas a medicamentos e características do paciente como sexo e idade. O estudo não interferiu no cuidado de cada paciente atendido no Serviço.

Nos procedimentos empregados foram assegurados a confidencialidade e a privacidade, garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou comunidade, inclusive em termos de autoestima, de prestígio e/ou econômico-financeiro.

Foram analisados 138 prontuários de pacientes que são acompanhados no Serviço. Devido às características do estudo e da população estudada, tornou-se difícil a obtenção do Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) individual. Portanto, foi solicitada a dispensa do TCLE ao CEP.

A carta de anuência necessária foi enviada ao diretor do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória- ES, que permitiu o acesso às informações. A carta de anuência obedece às exigências do Conselho Nacional da Saúde, Resolução nº 466 de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde que estabelece as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas envolvendo Seres Humanos.

- **Análise de Dados**

A análise dos dados coletados em outubro de 2020 foi realizada a partir da ferramenta Microsoft Office Excel.

Resultados

Foram estudados 138 pacientes do ambulatório de DII do HSCMV portadores de DC ou RCU com necessidade de terapia medicamentosa para manutenção da remissão da doença. Desses, 64 têm RCU (46,37%) e 74, DC (53,62%), sendo 75 do sexo feminino (54,34%) e 63 do sexo masculino (45,65%). Dentre eles, 47 se declararam brancos (34,05%) e 91 (65,95%) não brancos.

Tabela 1

Características da Amostra

Características da amostra	n°	%
Diagnóstico		
Doença de Crohn	74	53,62%
Retocolite Ulcerativa	64	46,37%
Gênero		
Masculino	63	45,65%
Feminino	75	54,34%
Raça		
Branco	47	34,05%
Não-Branco	91	65,95%

Fonte: Elaboração própria

Os pacientes se encontravam entre as seguintes faixas etárias: idade menor ou igual a 16 anos, 2 pacientes (1,44%); entre 17 e 39 anos, 67 pacientes (48,55%); com

idade maior ou igual a 40 anos, 69 pacientes (50%). Em relação ao tempo de diagnóstico: 22 pacientes possuíam entre zero a dois anos de diagnóstico (15,94%); 74, entre dois a dez anos (53,62%); e 42, mais de dez anos de diagnóstico (30,43%).

Tabela 2

Faixas etárias segundo a Classificação de Montreal

Idade	n°	%
≤ 16 anos	2	1,44%
17 a 39 anos	67	48,55%
≥ 40 anos	69	50%

Fonte: Elaboração própria

Tabela 3

Tempo de diagnóstico

Tempo de diagnóstico	n°	%
0 a 2 anos	22	15,94%
2 a 10 anos	74	53,62%
Mais de 10 anos	42	30,43%

Fonte: Elaboração própria

Em relação ao tratamento utilizado pelos 64 pacientes com RCU, isoladamente ou em associação: 5'ASA oral – 41 pacientes (64,06%); AZA – 25 pacientes (39,06%); e biológicos (BIO) – 16 pacientes (25,00%). Foram encontrados 19 registros de RAM no grupo dos pacientes com RCU.

Já nos 74 pacientes com DC: 49 pacientes usavam AZA (66,22%); 49 BIO (66,22%); e 8 5'ASA (10,81%) isoladamente ou em associação. Foram encontrados 11 registros de RAM no grupo dos pacientes com DC.

Considerando o número total de pacientes no momento da análise: 74 utilizavam AZA (53,62%); 66 algum tipo BIO (48,8%); e 49, 5'ASA (35,5%). Dos pacientes em uso de BIO: 27 usavam IFX; 34, ADA; 3, VED; 1, CRT; e 1, UST. Dos pacientes que utilizavam 5'ASA: 18, SSZ; e 31, MZ.

A partir da avaliação dos dados, foram identificados 30 registros de RAM aos medicamentos utilizadas rotineiramente no ambulatório de DII do HSCMV: 5'ASA, AZA e BIO. A prevalência de RAM em relação ao total de pacientes estudados foi de 21,7%.

Aminossalicilatos

Entre os 49 pacientes em uso de 5'ASA, foram identificadas 12 RAM aos aminossalicilatos, correspondendo à 40% do total. Durante o tratamento cinco pacientes apresentaram intolerância gastrointestinal, quatro pacientes apresentaram "Drug-Induced Liver Injury" (DILI), um apresentou bicitopenia e dois pacientes apresentaram farmacodermia.

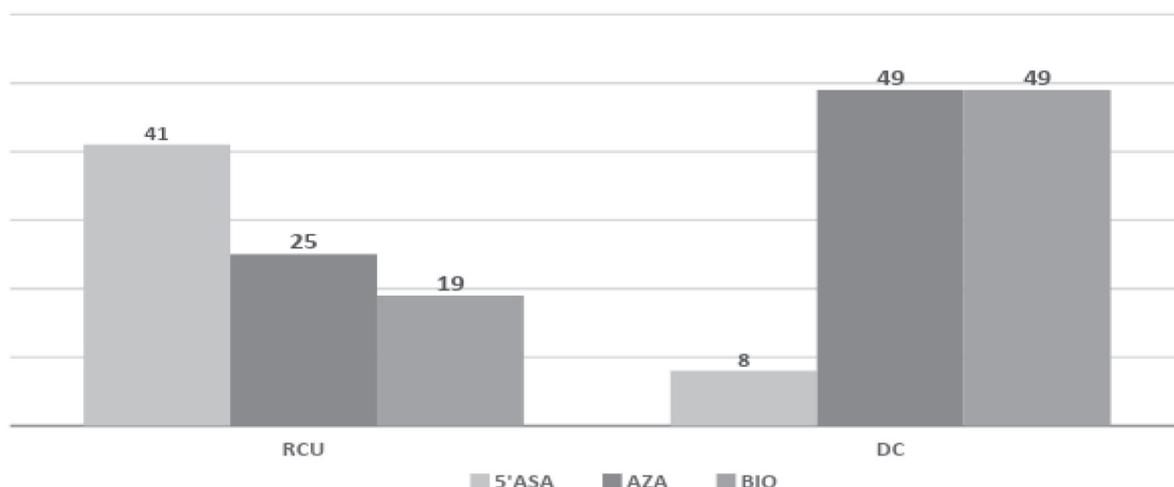


Gráfico 1 - Distribuição dos medicamentos utilizados no tratamento da DII. Fonte: Elaboração própria

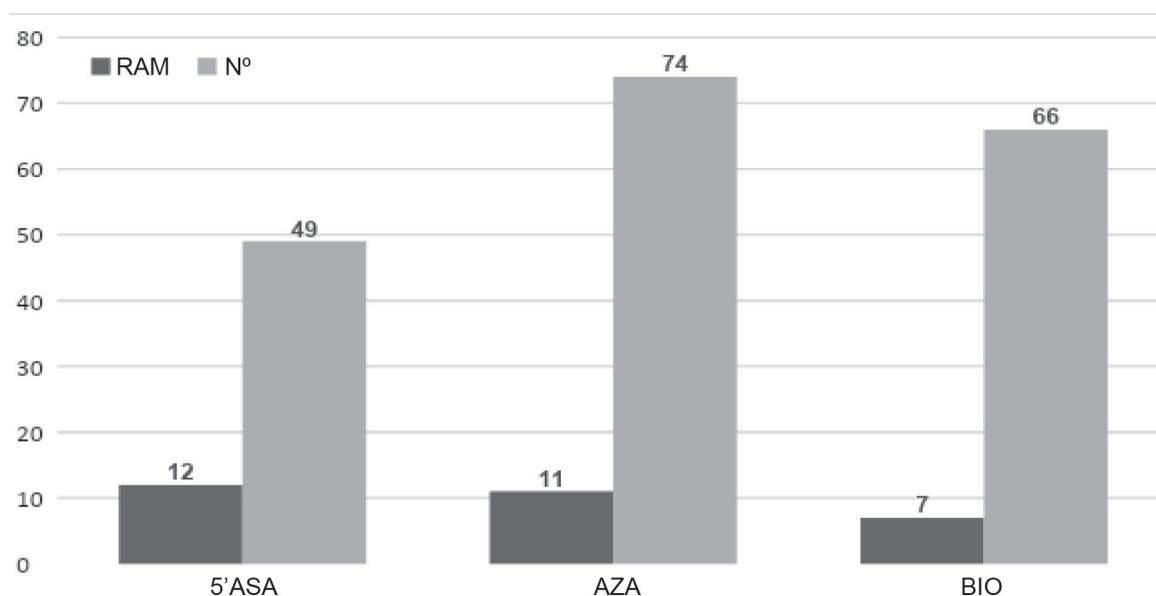


Gráfico 2 - Distribuição das RAM entre as classes de medicamentos. Fonte: Elaboração própria

Sulfassalazina

Dentre os 18 pacientes em uso de SSZ, foram encontradas 10 RAM correspondendo 55,5% dos pacientes que fizeram uso da droga, a 83,3% das RAM a 5'ASA e 33,3% do total de RAM. Dessas: quatro casos de intolerância gastrointestinal (22,26%), um de bicitopenia (5,55%), dois de farmacodermias (11,11%) e três de DILI (16,66%).

Mesalazina

Dos 31 pacientes em uso de MZ, responsável por 2 RAM, correspondendo a 6,45% dos pacientes em uso atual do medicamento, 16,7% RAM a 5'ASA e 6,7% do total de RAM. Dessas, um caso de intolerância gastrointestinal (3,22%) e um de DILI (3,22%).

Azatioprina

Dos 74 pacientes em uso de AZA, foram identificadas 11 RAM à AZA, correspondendo a 14,86% dos pacientes em uso do medicamento e 36,67% do total de RAM.

Durante o tratamento quatro pacientes apresentaram intolerância gastrointestinal (5,4%), quatro apresentaram farmacodermia (5,4%), dois apresentaram toxicidade medular (2,7%), sendo uma anemia aplásica e uma bicitopenia. Uma paciente apresentou pancreatite por AZA (1,25%).

Imunobiológicos

Dos 66 pacientes em uso de BIO, foram identificadas 7 RAM aos BIO, correspondendo a 10,6% dos

pacientes em uso atual do medicamento e 23,33% em relação ao total das RAM. Dessas, cinco RAM do tipo farmacodermias e duas neoplasias.

Infliximabe

Responsável por duas RAM do tipo farmacodermia nos pacientes utilizando IFX. Correspondendo à 7,40% dos pacientes em uso atual da droga, 28,6% das RAM a BIO e 6,67% do total de RAM.

Adalimumabe

Responsável por duas RAM do tipo farmacodermia nos pacientes utilizando ADA, sendo uma delas do tipo psoríase-like além de um caso de Linfoma de Hodgkin do subtipo esclerose nodular em um paciente que estava em uso da associação ADA e AZA. Correspondendo à 8,82% dos pacientes em uso atual da droga, 42,85% das RAM a BIO e 10% do total de RAM.

Vedolizumabe

Responsável por duas RAM nos pacientes utilizando VED: uma farmacodermia e um linfoma de Hodgkin tipo esclerose nodular. Correspondendo à 28,6% das RAM a BIO e 6,67% do total de RAM.

Discussão

Este estudo teve por objetivo analisar a ocorrência de RAM no tratamento da DII em um hospital terciário, referência estadual no Espírito Santo para a doença. Tendo em vista as características do serviço onde foi realizado o estudo, é cabível citar que a amostra pode apresentar maior percentual de pacientes com doença grave e tratamentos mais agressivos quando comparados com a população em geral. Por se tratar de um estudo realizado a partir de dados secundários, certas deficiências esporádicas em registros impossibilitaram a elegibilidade de pacientes para o estudo, ocasionando redução da capacidade analítica devido a restrição do tamanho da amostra. Essa discussão, portanto, visa realizar análise comparativa dos aspectos clínico-epidemiológicos e terapêuticos dessa amostra de pacientes com padrões nacionais e internacionais.

Dos resultados analisados, em relação a distribuição dos diagnósticos entre os espectros da DII, houve maior proporção de DC na população estudada, discordando do perfil epidemiológico de pacientes do Espírito Santo e de outros estados do Brasil, onde a prevalência de RCU é maior (63,84%)^(3,14). A amostra estudada foi concordante com perfis epidemiológicos do território brasileiro quanto à prevalência por sexo, maior em mulheres (61,5%)^(4,13).

Quanto à distribuição racial, a amostra indicou maior prevalência em não brancos, discordando da literatura nacional⁽¹³⁻¹⁴⁾. Essa distribuição pode ser

explicada por características da população estudada, composta exclusivamente por pacientes usuários cadastrados no Sistema Único de Saúde (SUS) que, segundo o Ministério da Saúde, é composta em sua maioria de não brancos. Além disso, a população do Espírito Santo é composta majoritariamente (57,8%) por não brancos, segundo dados do IBGE de 2010.

Acerca dos medicamentos utilizadas durante o tratamento, a maioria dos pacientes com DC do estudo estava em uso de AZA, seguido dos BIO e, por fim, a minoria estava em uso de 5'ASA. Esse padrão de distribuição pode sugerir ocorrência de DC mais grave, porém não há dados suficientes para avaliar relação entre tratamento e fenótipo⁽³⁾. A menor frequência de uso dos aminossalicilatos na DC, no entanto, está de acordo com a literatura, uma vez que a diretriz atual nacional estabelece o uso desse medicamento apenas para formas leves e localizadas da doença e o último guideline Europeu (2019) faz recomendação contrária ao uso dos 5'ASA para DC^(2,15).

No tratamento da RCU, a maioria dos pacientes estava em uso de 5'ASA, seguido por AZA e a minoria com BIO. A distribuição dos medicamentos também está de acordo com a literatura, que mostra o 5'ASA como principal agente para esses pacientes⁽³⁾. Os aminossalicilatos são as drogas de escolha para o tratamento da doença e são recomendados pelas diretrizes, uma vez que possuem benefício comprovado em manter a doença em remissão⁽¹⁶⁻¹⁷⁾.

A droga mais utilizada no tratamento da DII no serviço foi a azatioprina, sendo também responsável pelo maior número de RAM. As reações mais prevalentes devido a essa droga foram intolerância gastrointestinal e farmacodermias, concordando com Quezada et al (2018) (5,4% versus 8% e 5,4% versus 5-10%, respectivamente).⁽¹²⁾ Além disso, houve casos de toxicidade medular (2,7 versus 2-5%) e pancreatite aguda (1,25% versus 4%)⁽¹²⁾.

A segunda classe de medicamentos mais utilizada no tratamento da DII foi a dos biológicos. Dentre eles, o principal grupo utilizado é dos anti-TNF, classicamente associados ao risco de reativação de focos de tuberculose latente e reativação do vírus da hepatite B⁽¹²⁾. Não houve, entretanto, registros dessas reações na população estudada, o que pode ser explicado pelo rastreo rigoroso feito com uso de sorologias para hepatite B, prova tuberculínica e radiografia de tórax em todos os pacientes do serviço antes de iniciar e anualmente durante o tratamento, naqueles pacientes que inicialmente não apresentaram infecção latente por tuberculose ou tuberculose ativa. O infliximabe e o adalimumabe foram responsáveis por reações de farmacodermias em 7,4% e 5,88% dos pacientes, respectivamente, frequências semelhantes às encontradas em estudos internacionais (3-17% e 2-5%, respecti-

vamente). Além disso, a associação adalimumabe e azatioprina foi relacionada a um caso de Linfoma de Hodgkin do tipo Esclerose Nodular concordando com a literatura em relação ao aumento do risco, de 0,41/1000 pacientes por ano para 0,95/1000 pacientes por ano, quando há uso de terapia imunossupressora associada ao BIO⁽¹²⁾.

No presente estudo, o uso de vedolizumabe foi relacionado a um caso de Linfoma de Hodgkin do tipo Esclerose Nodular. A frequência encontrada na literatura para malignidades relacionadas à essa droga foi de menos de 1%⁽¹²⁾. O último Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para Doença de Crohn de 2017 não indica o vedolizumabe relatando falta de evidências científicas robustas, não oferecendo, portanto, o acesso ao medicamento pelo SUS⁽¹²⁾. Na população estudada, apenas três pacientes utilizavam a droga como método alternativo para tratamento devido à dificuldade no acesso.

O risco do desenvolvimento de malignidades associadas ao uso de imunobiológicos é relativamente baixo. Além disso, o estabelecimento de uma relação direta entre o uso dos medicamentos e o desenvolvimento de doenças oncológicas e hematológicas é complexo e não completamente elucidado. Porém, devido a gravidade do quadro, torna-se relevante acompanhar e rastrear o desenvolvimento de neoplasias nesses pacientes, além de uma avaliação criteriosa ao indicar o tratamento.

Em relação aos aminossalicilatos, houve uma maior variedade de RAM: casos de intolerância gastrointestinal, lesão hepática, farmacodermias e toxicidade medular. Estudos descrevem a prevalência de 10-45% de reações durante o uso oral dos medicamentos, com uma maior porcentagem relacionada ao uso de sulfassalazina. Na população estudada o padrão foi similar, com a ocorrência de RAM 55,5% relacionadas a SSZ e 6,45% relacionadas a MZ⁽¹⁶⁾.

Diante do exposto, a partir do estudo do perfil de RAM utilizados no tratamento da DII, podemos concluir que os dados obtidos no serviço concordam, majoritariamente, com o padrão nacional e mundial, reforçando a importância do registro e análise dos casos de reações adversas. No entanto, cabe ressaltar, que se difere em poucos pontos, principalmente pelo tamanho reduzido da amostra e por insuficiência de dados de prontuário e da literatura.

Muitas vezes a ocorrência de algumas RAM impossibilita o uso futuro da droga ou mesmo da classe do medicamento em um paciente. Isso pode acarretar a perda de opções terapêuticas para controle da doença e uso de terapias alternativas. Essas terapias, no entanto, frequentemente têm alto custo e não estão disponíveis para a maioria da população pelo Sistema Único de Saúde.

Ao escolher um medicamento é importante analisar os riscos inerentes à cada droga e individualizar o tratamento observando as características de cada paciente. Além disso, devido ao crescente uso dessas drogas, torna-se cada vez mais relevante conhecer o risco de RAM, para que se possa rastrear e intervir precocemente caso seja necessário. Ressalta-se ainda a importância da decisão conjunta médico-paciente após discussão dos riscos, benefícios e efetividade da terapia, para melhor adesão ao tratamento e redução da morbimortalidade associada a ele.

Por meio desses dados será possível desenvolver estratégias voltadas à rastreio, prevenção e redução das RAM, contribuindo para a diminuição da morbimortalidade e dos custos inerentes ao tratamento. Cabe pontuar sobre a restrição de dados na literatura acerca de RAM na DII, ressaltando importância do estudo incessante sobre as terapias e seus riscos.

Conclusão

Na população estudada a azatioprina foi medicamento mais utilizado, sendo responsável pelo segundo lugar em frequência de RAM. Quando comparada aos pacientes em uso do medicamento, a prevalência de RAM pode ser considerada baixa, principalmente quando se avalia os potenciais benefícios da droga no tratamento.

O medicamento com maior prevalência de RAM foi a sulfassalazina, mesmo não sendo a droga mais utilizada na população. Apesar do maior número, a SSZ foi responsável por reações de menor gravidade. Portanto, ainda se apresenta como boa alternativa em pacientes com RCU leve devido à ausência de efeito imunossupressor pela droga.

As terapias biológicas foram responsáveis pelo menor número de RAM. Contudo, dois casos foram os de maior gravidade na população estudada, evidenciando a importância do acompanhamento contínuo desses pacientes.

Concluimos que o estudo possibilitou um melhor entendimento sobre o perfil de tratamento dos pacientes do serviço e das RAM atribuídas as medicações em uso. Por fim, ressalta-se que o tratamento da DII é majoritariamente seguro, possibilitando controle da doença e melhora na qualidade de vida dos pacientes.

Referências

1. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012; 142(1):46-54.e42.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria Conjunta nº. 14, de 28 de novembro de 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Crohn.

- Diário Oficial da República Federativa do Brasil. Publicado em: 08/12/2017. Edição: 235. Seção:1. Página: 201. Brasília(DF), 28 nov. 2017.
3. Lima Martins A, Volpato RA, Zago-Gomes MDP. The prevalence and phenotype in Brazilian patients with inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterol*. 2018; 18(1):87.
 4. Arantes JAV, Santos CHM, Delfino BM, Silva BA, Souza RMM, Souza TMM, et al. Epidemiological profile and clinical characteristics of patients with intestinal inflammatory disease. *J Coloproctol*. (Rio J.). 2017; 37(4):273-8.
 5. Bernstein CN, Eliakim A, Fedail S, Fried M, Gearry R, Goh KL, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Inflammatory Bowel Disease: Update August 2015. *J Clin Gastroenterol*. 2016; 50(10):803-18.
 6. Sairenji T, Collins KL, Evans DV. An update on inflammatory bowel disease. *Prim Care*. 2017; 44(4):673-92.
 7. Brazilian Study Group of Inflammatory Bowel Diseases. Consensus guidelines for the management of inflammatory bowel disease. *Arq Gastroenterol*. 2010; 47(3):313-25.
 8. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in adults. *Am J Gastroenterol*. 2018; 113(4):481-517.
 9. Sales-Campos H, Basso PJ, Alves VB, Fonseca MT, Bonfá G, Nardini V, et al. Classical and recent advances in the treatment of inflammatory bowel diseases. *Braz J Med Biol Res*. 2015; 48(2):96-107.
 10. Quezada SM, McLean LP, Cross RK. Adverse events in IBD therapy: the 2018 update. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018; 12(12):1183-91.
 11. Organização Mundial da Saúde. Segurança dos medicamentos: um guia para detectar e notificar reações adversas a medicamentos. Por que os profissionais de saúde precisam entrar em ação. Brasília (DF): OPAS/OMS; 2005. 18p.
 12. McLean LP, Cross RK. Adverse events in IBD: to stop or continue immune suppressant and biologic treatment. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014; 8(3):223-40.
 13. Victoria CR, Sassak LY, Nunes HR. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of São Paulo State, Brazil. *Arq Gastroenterol*. 2009; 46(1):20-5.
 14. Poli DD. Impacto da raça e ancestralidade na apresentação e evolução da Doença de Crohn no Brasil. Dissertação (Mestrado). São Paulo: Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina; 2007.
 15. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, Adamina M, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2020; 14(1):4-22
 16. Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T, Arnott I, Driscoll R, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2011; 60(5):571-607.
 17. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta nº. 06, de 26 de março de 2020. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Retocolite Ulcerativa. Diário Oficial da República Federativa do Brasil. Brasília (DF), 26 mar. 2020.
-
- Trabalho recebido: 31/10/2020
Trabalho aprovado: 03/11/2020
Trabalho publicado: 07/12/2020