



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

MONITORIZAÇÃO DOS EFEITOS ADVERSOS AO TRATAMENTO
FARMACOLÓGICO EM PORTADORES DA RETOCOLITE
ULCERATIVA

RAFAEL PIRES VELOSO

TERESINA – PIAUÍ

Outubro/2017

RAFAEL PIRES VELOSO

**MONITORIZAÇÃO DOS EFEITOS ADVERSOS AO TRATAMENTO
FARMACOLÓGICO EM PORTADORES DA RETOCOLITE
ULCERATIVA**

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 Mestrado em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Luciano da Silva Lopes

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

Teresina – Piauí

Outubro / 2017

RAFAEL PIRES VELOSO

**MONITORIZAÇÃO DOS EFEITOS ADVERSOS AO TRATAMENTO
FARMACOLÓGICO EM PORTADORES DA RETOCOLITE
ULCERATIVA**

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. Luciano da Silva Lopes (Orientador)

Coordenação do curso de Farmácia – UFPI

Profa. Dra. Maria das Graças Freire de Medeiros (Examinador Interno)

Coordenação do curso de Farmácia –UFPI

Profa. Dra. Rosemarie Brandim Marques (Examinador Externo)

Faculdade de Ciências Médicas-FACIME/UESPI

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

Prof. Dr. Viriato Campelo

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

Profa. Dra. Marcília Pinheiro da Costa

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter me dado saúde e força interior para superar as dificuldades, mostrar os caminhos nas horas incertas e me suprir em todas as minhas necessidades;

Aos meus pais, Teodomiro Veloso e Marynalva Pires pela confiança nas minhas atitudes, no meu trabalho e respeito às minhas decisões. Serei eternamente grato por tudo que vocês dedicaram a mim.

À minha esposa, Sofia Pessoa, pelo seu amor, proteção e pelo apoio dado aos meus sonhos;

Às minhas filhas, Maria Antônia e Teodora, por serem a motivação de cada passo nessa jornada em busca de conhecimento e por me fazer uma pessoa mais humana;

Às minhas irmãs, Aline e Ariane pelo e carinho transmitidos nos momentos que passamos juntos;

À todos os meus familiares e amigos que fizeram parte desses momentos sempre me ajudando e incentivando.

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;

Aos pacientes pela confiança depositada em mim;

Ao meu orientador, Prof. Dr. Luciano da Silva Lopes, por ter confiado nesta empreitada. Sua participação foi fundamental para a realização deste trabalho.

Ao meu eterno mestre, Prof. Dr. Rivelilson Mendes de Freitas (*in memoriam*), pelos seus ensinamentos e pela forma de buscar e transmitir o conhecimento;

À minha co-orientadora, Profa. Dra. Hilris Rocha e Silva, pela sua relevante contribuição;

Aos colegas da turma 2015 do PPGCF – UFPI, pelo companheirismo.

“Sempre que houver alternativas, tenha cuidado. Não opte pelo conveniente, pelo confortável, pelo respeitável, pelo socialmente aceitável, pelo honroso. Opte pelo que faz o seu coração vibrar. Opte pelo que gostaria de fazer, apesar de todas as consequências. ”

(Osho)

Monitorização dos efeitos adversos ao tratamento farmacológico em portadores da retocolite ulcerativa. Rafael Pires Veloso. Orientador: Prof. Dr. Luciano da Silva Lopes. 89p. Dissertação de defesa de Mestrado. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Piauí, 2017.

RESUMO

A Retocolite Ulcerativa é uma enfermidade definida por uma inflamação crônica que compromete exclusivamente a mucosa colorretal. O objetivo geral do trabalho foi realizar uma busca ativa, através do estudo de prontuários arquivados de Outubro/2004 até Julho/2016, de reações adversas aos medicamentos utilizados no tratamento da Retocolite Ulcerativa (RCU) em pacientes que utilizam ou utilizaram o serviço do Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí (HU-UFPI). A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética da UFPI (C.A.A.E. 45383115.6.0000.5214) e foi feita a partir de um estudo descritivo, observacional, retrospectivo, iniciado em julho de 2015 e buscou identificar e notificar as RAMs provocadas por fármacos utilizados no tratamento da RCU de uma coorte de 220 pacientes portadores desta doença, que tinham seus prontuários arquivados no Serviço de Regulação do HU-UFPI. Foram feitas 79 notificações de suspeitas de RAMs ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (NOTIVISA-ANVISA) em site próprio sendo registrado nessas notificações 128 possíveis RAMs. O perfil de pacientes do presente estudo foi de indivíduos com prevalência do gênero feminino, etnia parda, graus de escolaridade, ocupações variados e a maioria com estado civil casado. Os fármacos suspeitos de causar RAMs nos portadores de RCU foram: sulfassalazina, mesalazina, prednisona, azatioprina, Infiximabe, duloxetina, isoniazida, ferro elementar e clonazepam. Houveram 72 reações adversas suspeitas para mesalazina, 36 para azatioprina, 10 para prednisona, 3 para duloxetina e para os fármacos infliximabe, isoniazida, ferro elementar, clonazepam e sulfassalazina houve 1 reação suspeita para cada substância. Das 79 notificações feitas ao NOTIVISA-ANVISA, 3 foram consideradas como “Concluída”, 2 notificações estão classificadas como “Enviada” e 74 estão como “Em agrupamento”, classificações que o Sistema de Notificação faz para as reações suspeitas investigadas. O trabalho trouxe um melhor entendimento sobre o perfil dos pacientes, sobre o tratamento medicamentoso e sobre as reações adversas atribuídas aos medicamentos em uso.

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

Monitoring the adverse effects of pharmacological treatment in patients with ulcerative colitis. Rafael Pires Veloso. Advisor: Dr. Luciano da Silva Lopes. 89p. Master Thesis Dissertation. Postgraduate Program in Pharmaceutical Sciences, Federal University of Piauí, 2017.

ABSTRACT

Ulcerative colitis is a disease defined by chronic inflammation that exclusively compromises a colorectal mucosa. The general objective of the study is to carry out an active search, through the study of archived medical records from October / 2004 to July / 2016, of adverse reactions to drugs used without treatment of ulcerative colitis in patients using or using the hospital service University of Piauí Federal University (HU-UFPI). The research was approved by the UFPI Ethics Committee (C.A.A.E. 45383115.6.0000.5214) and was made from a descriptive, observational, retrospective study, started in July 2015 and sought to identify and report the ADRs caused by drugs used to treat the RCU of a cohort of 220 patients with this disease, whose files were stored in the Regulation Service of the HU-UFPI. There were 79 notifications of suspected ADRs to the Health Surveillance Notification System of the National Health Surveillance Agency (NOTIVISA-ANVISA) in its own site and 128 possible ADRs were registered in these notifications. The profile of patients in the present study was of individuals with a female gender, ethnicity, schooling, varied occupations and the majority with married civil status. Drugs suspected of causing ADRs in patients with RCU were: sulfasalazine, mesalazine, prednisone, azathioprine, Infliximab, duloxetine, isoniazid, elemental iron, and clonazepam. There were 72 suspected adverse reactions to mesalazine, 36 to azathioprine, 10 to prednisone, 3 to duloxetine, and to the drugs infliximab, isoniazid, elemental iron, clonazepam and sulfasalazine there was 1 suspected reaction for each substance. Of the 79 notifications made to NOTIVISA-ANVISA, 3 were considered as "Completed", 2 notifications are classified as "Sent" and 74 are as "In grouping", classifications that the Notification System makes for the suspected reactions investigated. The work brought a better understanding of the patients' profile, the drug treatment and the adverse reactions attributed to the drugs in use.

Key words: inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, adverse reaction to medicine, notifications system of adverse drug reaction.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Região intestinal afetada pelos diversos tipos de Retocolite Ulcerativa. 22
- Figura 2.** Distribuição mundial da incidência de retocolite ulcerativa. 25
- Figura 3.** Percentual dos pacientes portadores de RCU que apresentaram RAM por gênero. Piauí, outubro 2004 / julho 2016. 58
- Figura 4.** Tipo de tratamento utilizados pelos pacientes portadores de RCU que apresentaram RAM. Piauí, outubro 2004 / julho 2016. 63

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Classificação das Reações Adversas a Medicamentos de A a F.	38
Quadro 2. Algoritmo de Naranjo, utilizado para determinação da causalidade de reações adversas a medicamentos.	41
Quadro 3. Classificação das reações adversas a medicamentos segundo a causalidade.	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Gênero dos portadores de Retocolite Ulcerativa em tratamento no HU - Piauí, Outubro 2004 / Julho 2016.	53
Tabela 2. Faixa etária de diagnóstico dos portadores de Retocolite Ulcerativa em tratamento no HU - Piauí, Outubro 2004/ Julho 2016.	54
Tabela 3. Estado Civil dos portadores de Retocolite Ulcerativa em tratamento no HU - Piauí, Outubro 2004/ Julho 2016.	54
Tabela 4. Grau de Instrução dos portadores de Retocolite Ulcerativa em tratamento no HU - Piauí, Outubro 2004/ Julho 2016.	55
Tabela 5. Raça dos portadores de Retocolite Ulcerativa em tratamento no HU - Piauí, Outubro 2004/ Julho 2016.	55
Tabela 6. Naturalidade dos portadores de Retocolite Ulcerativa em tratamento no HU - Piauí, Outubro 2004/ Julho 2016.	56
Tabela 7. Tipos de ocupações dos portadores de Retocolite Ulcerativa em tratamento no HU - Piauí, Outubro 2004/ Julho 2016.	57
Tabela 8. Reações Adversas suspeitas ao medicamento Mesalazina em portadores de Retocolite Ulcerativa. Piauí, Outubro 2004/ Julho 2016.	59
Tabela 9. Reações Adversas suspeitas ao medicamento Azatioprina em portadores de Retocolite Ulcerativa. Piauí, Outubro 2004/ Julho 2016.	60
Tabela 10. Reações Adversas suspeitas ao medicamento prednisona em portadores de Retocolite Ulcerativa. Piauí, Outubro 2004/ Julho 2016.	61
Tabela 11. Reações Adversas suspeitas ao medicamento Infliximabe em portadores de Retocolite Ulcerativa. Piauí, Outubro 2004/ Julho 2016.	62
Tabela 12. Quantidade de pacientes portadores de Retocolite Ulcerativa em tratamento com fármacos convencional e imunobiológicos. Piauí, Outubro 2004/ Julho 2016.	63
Tabela 13. Pacientes com suspeita de RAM em tratamento com fármacos convencionais e imunobiológicos portadores de Retocolite Ulcerativa. Piauí, Outubro 2004/ Julho 2016.	64
Tabela 14. Reações Adversas suspeitas relacionadas a outros medicamentos utilizados concomitantemente ao tratamento convencional em portadores de Retocolite Ulcerativa. Piauí, Outubro 2004/ Julho 2016.	66

Tabela 15. Status das Reações Adversas suspeitas avaliadas ao NOTIVISA-ANVISA em portadores de Retocolite Ulcerativa. Piauí, Outubro/ 2004 a Julho/ 2016.	67
Tabela 16. Avaliação da suspeita das reações adversas constipação e poliartralgia ao medicamento Mesalazina.	67
Tabela 17. Avaliação da suspeita das reações adversas leucopenia ao medicamento Azatioprina.	68
Tabela 18. Avaliação da suspeita das reações adversas leucopenia ao medicamento Clonazepam.	69

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AA	Alopecia Areata
ADA	Adalimumabe
AFE	Autorização de Funcionamento da Empresa
ALT	Alanina Transferase
ANCA	Anticorpo contra estruturas citoplasmáticas do neutrófilo
ANTI-TNF	Anticorpo contra o fator de necrose tumoral
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AST	Aspartato Transferase
ATQ	Anatômica-Terapêutica-Química
AZA	Azatioprina
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CID	Código Internacional de Doenças
CNMM	Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
CyA	Ciclosporina A
DAF	Departamento de Assistência Farmacêutica
DC	Doença de Crohn
DDW	Digestive Disease Week
DII	Doença Inflamatória Intestinal
DIIN	Doença Inflamatória Intestinal não classificada
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EA	Eventos adverso
EBSERH	Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares
EM	Eritema Multiforme
FDA	Food and Drug Administration
GPUIM	Grupo de Prevenção ao Uso Indevido de Medicamentos
HU-UFPI	Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IFX	Infliximabe
IgG1	Imunoglobulina Humana G1

IM	Interações Medicamentosas
IV	Intravenoso
LMP	Leucoencefalopatia multifocal progressiva
MS	Ministério da Saúde
MT	Metotrexato
NF-kB	Factor nuclear <i>kappa B</i>
NOTIVISA	Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PCR	Proteína C Reativa
QT	Queixa Técnica
RAMs	Reação Adversa a Medicamentos
RCU	Retocolite Ulcerativa
RM	Ressonância Magnética
RNA	Ácido ribonucleico
RPI	Reações no Ponto de Injeção
SAS	Secretaria de Assistência à Saúde
SCTIE	Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos
SNVS	Sistema Nacional de Vigilância Sanitária
SOBRAVIME	Sociedade Brasileira de Vigilância de Medicamentos
SSZ	Sulfassalazina
SUS	Sistema Único de Saúde
TC	Tomografia Computadorizada
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TER	Termo de Esclarecimento e Responsabilidade
TGI	Trato Gastrointestinal
TNF--α	Fator de Necrose Tumoral alfa
TPMT	Enzima Tiopurina Metiltransferase
VIGIHOSP	Aplicativo de Vigilância em Saúde e Gestão de Riscos
WHO-ART	Terminologia de Reações Adversas da OMS
χ^2	Qui-quadrado
5-ASA	Ácido 5-aminossalicílico
6-MP	6-Mercaptopurina

SUMÁRIO

RESUMO	vi
ABSTRAT	vii
LISTA DE FIGURAS	viii
LISTA DE QUADROS	ix
LISTA DE TABELAS	x
LISTA DE ABREVEATURAS DE SIGLAS	xii
1 INTRODUÇÃO	16
2 OBJETIVOS	19
2.1 Objetivo Geral	19
2.2 Objetivos Específicos	19
3 REFERENCIAL TEÓRICO	20
3.1 Retocolite Ulcerativa	20
3.2 Tratamento farmacológico da Retocolite Ulcerativa	26
3.3 Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas (PCDT) da RCU	32
3.4 Reações Adversas aos Medicamentos	35
3.5 Reações Adversas aos Medicamentos utilizados no tratamento da RCU	43
3.6 Notificação	46
4 MATERIAL E MÉTODOS	50
4.1 Tipo de estudo	50
4.2 Questões de ética	50
4.3 Instrumentos	50
4.4 Local de estudo	51
4.5 Coleta de dados	51
4.6 Critérios de inclusão	52
4.7 Critérios de exclusão	52
4.8 Análise de dados	52
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	53
5.1 Perfil da amostra	53
5.2 Reações Adversas aos Medicamentos utilizados na Retocolite Ulcerativa	57
5.3 Avaliação feita pelo NOTIVISA-ANVISA das Reações Adversas suspeitas..... aos medicamentos utilizados na Retocolite Ulcerativa	67
6 CONCLUSÃO	70

REFERÊNCIAS	71
APÊNDICE 1 – Termo de consentimento e Livre esclarecimento	76
APÊNDICE 2 – Ficha de Acompanhamento de Paciente com Reação Adversa a Medicamento.	79
ANEXO 1 – Termo de consentimento informado	81
ANEXO 2 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa	86

1 INTRODUÇÃO

As doenças inflamatórias intestinais (DII) representam um sério problema de saúde, pois atingem preferencialmente pessoas jovens, muitas vezes de forma bastante grave. Essas doenças gastrointestinais crônicas são caracterizadas por períodos de recaídas alternados com remissões e possuem uma etiologia desconhecida. Trabalhos retrospectivos sobre a epidemiologia das doenças inflamatórias intestinais mostram que está havendo uma tendência mundial para o aumento de sua incidência (GUIMARÃES, 2008; SOBCZAK et al., 2014).

A DII é a denominação genérica para todo o conjunto de entidades patológicas do intestino que são mediadas por processos auto-ímmunes. 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 (ROWE, 2011; APARÍCIO, 2013; BARROS, 2014; BARBOSA, 2015).

Muitos dos tratamentos para retocolite ulcerativa inicialmente descritos em 1974 por Truelove e Jewell permanecem como base do tratamento ainda hoje, incluindo fluidos intravenosos, suplementos de eletrólitos, transfusão conforme necessário, e esteróides intravenosos. O objetivo da terapia é melhorar significativamente os sintomas da doença, tais como, dor abdominal e crises de diarreias frequentes com ou sem sangue, e assim, conseguir a transição do paciente para um regime de medicação ambulatorial (POLA et al., 2012).

Ainda que se admita a impossibilidade de cura para a maioria dos casos desta doença, vários tipos de tratamentos clínicos medicamentosos têm sido empregados para seu controle. Os agentes mais frequentemente utilizados incluem aminossalicilatos, corticosteróides, imunossuppressores, imunomoduladores e antibióticos, empregados tanto para indução de remissão clínica quanto para a manutenção deste estado (ISSA, 2007; TRAVIS et al., 2008; DEWULF, 2010; ANANTHAKRISHNAN, 2010).

Aos efeitos benéficos destes medicamentos são contrapostos uma variedade de efeitos adversos que podem variar desde indisposição física ou intolerância inespecífica, até a incidência de problemas mais graves como diarreias severas, leucopenias, dor epigástrica, etc.

No caso dos corticosteroides, até 50% dos pacientes podem apresentar efeitos como hipercortisolismo, obesidade, hipertensão arterial, catarata, entre outros (DEWULF, 2010).

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 reações adversas a medicamentos (RAM) originadas nos 68 países membros. O Brasil integra o programa desde 2001, quando foi criado o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM) e implantado o Sistema Nacional de Farmacovigilância. O CNMM está localizado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), mais especificamente na Gerência de Farmacovigilância. O Sistema vem utilizando algumas estratégias de expansão como a Rede de Hospitais Sentinela e o Programa de Farmácias Notificadoras (BRASIL,2008; BARBOSA, 2015).

De acordo com a OMS, farmacovigilância é uma ciência destinada à detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos (eventos) adversos ou quaisquer problemas relacionados aos medicamentos. Também conhecida como vigilância pós-comercialização, é composta pelo mesmo processo de detecção, acompanhamento e controle de problemas decorrentes do uso de medicamentos já legalmente autorizados e utilizados nos estudos de fase IV (BRASIL, 2014a).

Algumas estratégias bem sucedidas estão já implementadas em muitos países pelo mundo, como o Relato Espontâneo de Suspeita de Reação Adversa. No Brasil, ações complementares vêm sendo sugeridas e implementadas, como por exemplo, implantação dos hospitais-sentinela, busca e detecção precoce de sinais, monitoramento dos recolhimentos de medicamentos (*recalls*) nacionais e internacionais, revisão contínua da legislação e das bulas dos medicamentos comercializados, dentre outros (COELHO et al., 1999; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2005).

De acordo com 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. 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; BARBOSA, 2015).

As RAMs podem ser responsáveis por mortes e por aumento significativo dos custos dos cuidados em saúde, devido ao prolongamento na permanência hospitalar, sendo uma preocupação constante. A escassez de estudos nacionais sobre hospitalização por RAM e a falta

de conhecimento do perfil de morbidade e mortalidade relacionados à RAMs, aliados à grande disponibilidade e ao seu uso indiscriminado, tornaram relevantes a necessidade de maiores estudos que venham a contribuir para o planejamento e formulação de políticas públicas em saúde nesta área (NOBLAT et al., 2011).

O Hospital Universitário Federal do Piauí (HU-HUPI) através dos serviços de Farmácia Hospitalar e Farmácia Clínica está realizando acompanhamento farmacoterapêutico e farmacovigilância com relação às RAMs envolvendo pacientes portadores de RCU. Foi realizado o estudo do prontuário do paciente, analisando as possíveis RAMs as quais foram notificadas no Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária (NOTIVISA).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

- Identificar as RAMs ao tratamento farmacológico (convencional e/ou com imunobiológicos) dos portadores de RCU de acordo com o medicamento utilizado.

2.2 Objetivos Específicos

1. Caracterizar o perfil do portador da RCU que utiliza ou utilizou o serviço do HU-UFPI, observando variáveis como gênero, idade no momento do diagnóstico, estado civil, grau de instrução, profissão, raça, naturalidade;
2. Descrever o tratamento indicado aos portadores de RCU (convencional e/ou com imunobiológicos) nos serviços HU-UFPI;
3. Realizar uma busca ativa de reações adversas aos medicamentos utilizados no tratamento da RCU em pacientes que utilizam ou utilizaram o serviço do Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí (HU-UFPI).
4. Quantificar as RAMs mais comuns ao tratamento farmacológico (convencional e/ou com imunobiológicos) dos portadores de RCU de acordo com o medicamento utilizado;
5. Apresentar a avaliação das notificações feitas pelo NOTIVISA-ANVISA.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Retocolite Ulcerativa

Segundo Thorwald (1962), a retocolite ulcerativa (RCU) já recebia prováveis descrições desde o Antigo Egito. O papiro de EBERS (1555 a.C) cita várias vezes a “doença ruim” aludindo a diversas formas de diarreia mais grave, disenterias e enterite sanguinolenta. O mesmo historiador relata que também no Peru, em 500 a.C, os mochicas, descendentes dos reis de Mocha, criadores das primeiras pirâmides, esculpiram figuras que retratavam, além da história de sua vida e da história de seus sofrimentos, também a história da Medicina Peruana da Antiguidade. Segundo os relatos encontrados, quando a época das chuvas se aproximava, trazia consigo as “diarreias malignas sanguinolentas”.

A RCU foi descrita pela primeira vez por Samuel Wilks em 1859, que auxiliado por Moxon, em 1875, definiu a RCU como entidade patológica denominada “inflamação do intestino grosso ou colite idiopática” (MALDAUN, 2006). Conforme Maldaun (2015) e De Castro et al. (2016), a RCU é uma enfermidade definida como uma inflamação crônica que compromete exclusivamente a mucosa colorretal, gerando o aparecimento de hiperemia, friabilidade, erosão ou úlceras superficiais e lesões que se localizam no reto, em praticamente todos os doentes, com possibilidade de acompanhamento dos segmentos cólicos, de forma contínua.

A RCU é o tipo mais comum de DII e ao longo da vida está associada a uma morbidade significativa. Esta doença também pode afetar o bem-estar social e psicológico de uma pessoa, especialmente se mal controlada. Tipicamente, esta doença tem um padrão reincidente-remitente e geralmente pode se apresentar pela primeira vez como um ataque agudo ou como uma recaída em paciente com história passada de episódio de diarreia sanguinolenta (ROWE, 2011; BARROS, 2014).

Os sintomas da RCU incluem diarreia crônica com ou sem sangramento retal e frequentemente dor abdominal. A perda de sangue e líquidos evolui rapidamente para anemia, desidratação e depleção eletrolítica. Além das alterações ocorridas no intestino grosso, podem surgir manifestações extra-intestinais, sendo exibidas antes dos sintomas intestinais, concomitantes ou posteriormente, podendo ou não ter relação com a atividade da doença intestinal. As manifestações articulares ou osteomusculares são mais frequentes e estão associadas ao maior envolvimento colônico. Há também incidência de manifestações

dermatológicas, como a psoríase, o eritema nodoso e pioderma gangrenoso. Estas condições também determinam vários problemas psicossociais e econômicos, falta ao trabalho e escola, depressão, alteração de imagem corporal e baixa autoestima, dificuldades de socialização e sexualidade, dificuldades com a alimentação, medo de sair e medo de não encontrar banheiro público disponível, entre outros, que limitam a qualidade de vida (GOUVEIA; JACQUES, 2010; SILVA; SANTANA, 2014).

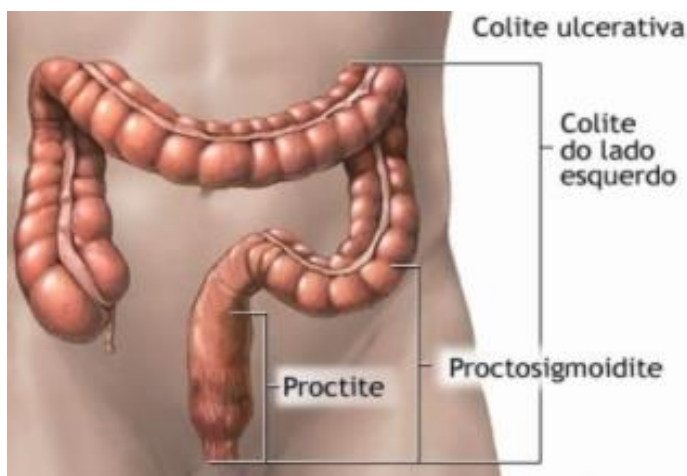
O diagnóstico é feito pela junção dos dados clínicos, achados radiológicos e histológicos em biopsias endoscópicas e de peças de ressecção cirúrgica. Porém, não há nenhuma característica que isoladamente feche um diagnóstico de DII específica, além de algumas vezes, apesar da combinação dos achados, não ser possível a determinação precisa de doença de Crohn ou retocolite ulcerativa (MARANHÃO, 2015).

Morfologia, etiologia e patogenia da retocolite ulcerativa

A RCU se caracteriza e se diferencia de outras condições inflamatórias por três aspectos patológicos principais. O primeiro aspecto é que é uma doença difusa, estendendo-se desde a parte mais distal do reto por uma distância variável no sentido proximal. A preservação do reto ou o acometimento apenas do lado direito do cólon são eventos raros e sugerem a possibilidade de outro distúrbio inflamatório. O segundo aspecto é que o processo inflamatório da RCU se limita ao cólon e reto, acometendo o intestino delgado, o estômago e o esôfago apenas raramente. Quando o ceco é afetado, a doença termina ao nível da válvula ileocecal, e ocasionalmente é observada uma pequena inflamação do íleo adjacente, conhecida como ileíte. A RCU é essencialmente uma doença mucosa, caracterizando o terceiro aspecto importante. O acometimento das camadas mais profundas é incomum, ocorrendo apenas nos casos fulminantes, geralmente associados com o megacólon tóxico (GOUVEIA; JACQUES, 2010; MARANHÃO, 2015).

Os pacientes podem ser classificados como tendo a doença limitada ao reto (proctite); proctossigmoidite, quando o processo inflamatório se estende na direção da flexura esplênica, ou afeta até a porção média do sigmóide; colite esquerda, quando há envolvimento do cólon descendente até o reto; e envolvimento de porções proximais à flexura esplênica, atingindo todo o cólon é denominado pancolite, caracterizando os casos mais intensos (Figura 1) (BRASIL, 2002).

Figura 1. Região intestinal afetada pelos diversos tipos de Retocolite Ulcerativa.



Fonte: Formas da Retocolite Ulcerativa, 2016.

A causa da RCU não é totalmente conhecida, havendo várias propostas de explicação focando a atenção em três teorias principais: susceptibilidade genética; agentes infecciosos aliados a desencadeantes ambientais como o estresse, e distúrbios da regulação imune, onde alteração da resposta imunológica faz com que os anticorpos do próprio organismo ataquem o intestino. No entanto, parece que todas as teorias estão implicadas sendo que nenhum fator isolado é o causal. Preconiza-se que indivíduos com predisposição genética ao interagirem com fatores ambientais, prováveis gatilhos da doença, desencadeiem uma resposta imunológica descontrolada originando um processo inflamatório crônico intestinal (BALDIN, 2005; ZALTMAN, 2007).

A barreira epitelial, coberta por uma camada mucosa, é a defesa de primeira linha do sistema imune nas mucosas, porque ela fornece a separação física entre as células hospedeiras e o sistema imunológico e micróbios da luz intestinal e sintetiza peptídeos antimicrobianos. Na colite ulcerativa, a síntese e sulfatação da mucina são alteradas e alguns subtipos de mucina ficam diminuídos. A lesão da barreira epitelial aumenta a permeabilidade, devido à desregulação das junções. Este permite a perda da barreira e reduz a captação de antígenos do lúmen intestinal. No entanto, não está claro se tais disfunções ocorrem da colite ulcerativa ou resultados de inflamação crônica (ORDÁS et al., 2012).

Os antígenos ativam a resposta imune inata com a interação através de macrófagos e células dendríticas. Estas podem enviar dendrites fora do epitélio intestinal, de forma interdigitada, expondo à amostra de bactérias e outros antígenos no lúmen (NIESS et al., 2005).

Manifestações clínicas da retocolite ulcerativa

A RCU apresenta manifestações sistêmicas atribuídas ao estado inflamatório: colorretais ou intestinais – dependentes da extensão da inflamação no cólon e no reto; e extraintestinais – que afetam estruturas de outros sistemas, algumas acompanhando a fase da atividade inflamatória intestinal e outras que independem de sua evolução, estando apenas associado à doença colônica, como mais um distúrbio da resposta imunológica inadequada do paciente. As manifestações sistêmicas básicas são em geral indistinguíveis de qualquer processo inflamatório (CURY; MOSS, 2011).

A anamnese deve incluir sintomas clínicos sugestivos de doenças inflamatórias intestinais e história familiar (parentes de primeiro grau de pacientes com RCU têm um aumento do risco de 10 - 15 vezes para DII). Muitos pacientes permanecem em remissão por longos períodos, no entanto, a probabilidade de ausência de recidiva por dois anos é de apenas 20%, sendo que as recidivas ocorrem geralmente na mesma região do cólon das outras agudizações (CONRAD; ROGGENBUCK; LAASS, 2014).

Habitualmente, as alterações endoscópicas ocorrem de acordo com a severidade da doença, apresentando desde discreta presença de nódulos na mucosa, edema, hiperemia, friabilidade, perda do padrão vascular, até erosões ou úlceras. Tais aspectos clínicos acarretam em diarreia de intensidade moderada à severa, na maioria das vezes acompanhada de sangue vivo separado ou junto às fezes, associada à urgência evacuatória e tenesmo (FERRAZ, 2016).

Devido à irritabilidade do reto na RCU, geralmente as evacuações são frequentes, em pequenos volumes e associadas a sangue, porém em pacientes idosos a frequência de espasmos pode levar à constipação. No quadro geral o paciente pode apresentar febre, mal-estar e dor abdominal, principalmente no quadrante inferior esquerdo, que na maioria dos casos segue curso contínuo e crônico, mas também pode evoluir de forma intermitente crônica, com períodos quiescentes, entre outros, de ataques agudos, que podem durar semanas ou meses (MARANHÃO, 2015).

Os principais sintomas coloretais da RCU incluem diarreia, dor abdominal com cólica e sangramento retal, sendo que os episódios iniciais podem confundir o paciente e o médico, na hipótese de se tratar de um quadro entérico infeccioso. Em pacientes com doença distal, onde ocorre o envolvimento retossigmoide, os sintomas de irritação retal pode predominar com sensação de incompleto esvaziamento, diarréia de pequeno volume, constipação e sangramento retal proximal. Em contraste, quando a colite ocupa uma área extensa ocorre diarréia profusa com sangue, dores abdominais e, em casos graves, características sistêmicas, como a perda de

peso, febre e taquicardia são mais proeminentes. Em crianças, a colite extensa é típica no momento do diagnóstico (HO; LEES; SATSANGI, 2011).

As manifestações extra-intestinais que ocorrem na RCU são observadas em cerca de 35% dos pacientes. Nestes casos, pode passar a ser um distúrbio sistêmico associado geralmente à poliartrite migratória, sacroileíte, espondilite anquilosante, uveíte, pode apresentar envolvimento hepático e lesões cutâneas. É importante observar que algumas dessas manifestações podem inclusive preceder as manifestações digestivas da doença. Os sintomas articulares constituem a manifestação extra-intestinal mais comum em pacientes com RCU, sendo que a artrite é observada em aproximadamente 25% dos pacientes; a inflamação ocular, principalmente uveíte, bem como as lesões cutâneas, se manifestam em cerca de 10%. A doença hepática ocorre em 3% dos pacientes, sendo mais comum a pericolangite e o fígado gorduroso. A colangite esclerosante e carcinoma dos ductos biliares também estão associados com a RCU. Os fenômenos tromboembólicos, principalmente trombozes venosas profundas das extremidades inferiores, parecem ocorrer em 6% dos pacientes com a doença (LANNA et al., 2006; GOUVEIA; JACQUES, 2010).

O megacólon tóxico é a complicação mais sombria da RCU, sendo potencialmente letal. Caracteriza-se por uma dilatação não obstrutiva aguda do cólon podendo ser total ou parcial associada à toxicidade sistêmica, sendo que as manifestações clínicas são muito diferentes dos clássicos sintomas de retocolite em atividade. A sua incidência é difícil de determinar e depende da causa subjacente, ocorrendo em 2 e 10% dos doentes com DC e RCU respectivamente e em 0,4 a 3% de doentes com colite pseudomembranosa. Os fatores de risco para o desenvolvimento do câncer colorretal são: tempo e gravidade da doença, história familiar para câncer colorretal e presença de displasia. As pessoas com RCU de longa duração correm um risco mais alto de câncer colorretal que a população geral (LOPES et al., 2009; CURY; MOSS, 2011).

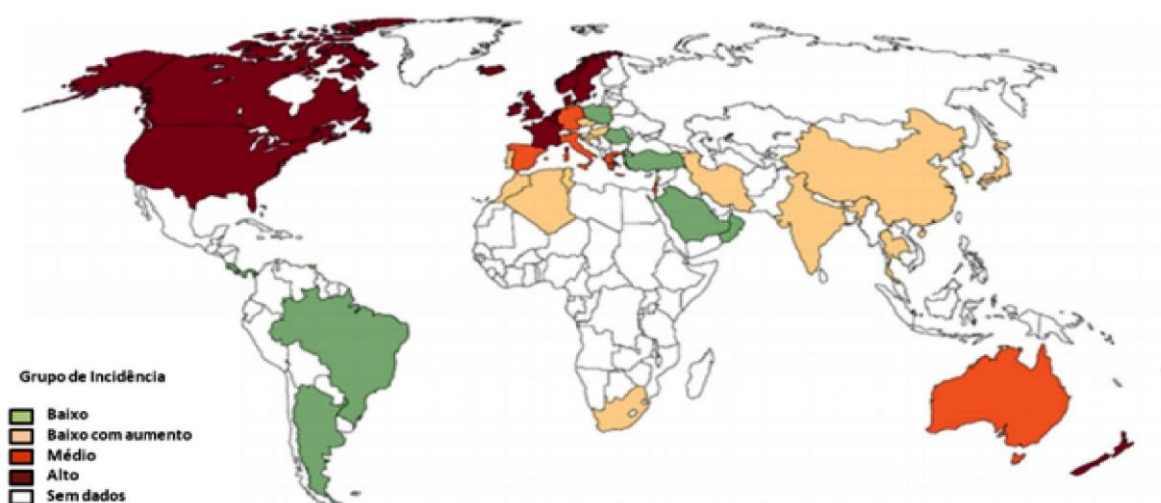
Epidemiologia da retocolite ulcerativa

A ocorrência de RCU em todo o mundo tem aumentado ao longo dos últimos anos. Em contraste com os países desenvolvidos da América do Norte e Europa Ocidental, onde a incidência da RCU estabilizou ou mesmo diminuiu, publicações mostram que o número de casos tem aumentado nos países em desenvolvimento, como os da América Latina, Ásia e Europa Oriental. Dados da América do Sul ou nacionais, são raros. Apesar do aumento da incidência nesses lugares, ainda existem diferenças na incidência e prevalência da RCU em diferentes regiões do mundo (BRASIL, 2014a; SILVA et al., 2014).

A RCU tem uma incidência no Reino Unido de cerca de 10 casos por 100 mil pessoas por ano, e uma prevalência de aproximadamente 240 casos por 100 mil habitantes. Isso equivale a cerca de 146 mil pessoas no Reino Unido com um diagnóstico de colite ulcerosa. No Ocidente a taxa de incidência para RCU varia de 2,2 a 19,2 novos casos por 100 mil habitantes em um ano e a prevalência é de mais de 200 casos por 100 mil habitantes (SILVA, 2016).

Um aspecto interessante, constitui no aumento da incidência e prevalência de doenças inflamatórias intestinais em países cujas condições socioeconômicas vêm sendo melhoradas, como, por exemplo, em países da América Latina, possivelmente por fatores como industrialização, estresse, tabagismo, mudanças na dieta e no estilo de vida da população. Um estudo executado em Porto Rico sugeriu que a prevalência da RCU é de 12,53 casos por 100 mil pessoas (Figura 2). (SILVA et al., 2014; SANTOS et al., 2015). Estudos realizados por Victoria et al. (2009) demonstraram que a prevalência na região sudeste do Brasil vem aumentando nos últimos anos correspondendo a 14,81 casos e a taxa de incidência equivale a 4,48 casos por 100 mil habitantes, durante o período de 2001 a 2005. Estudos atuais demonstram um aumento significativo da incidência das DII nas regiões Sul e Sudeste do Brasil, sugerindo, em geral, uma predominância das DII em caucasianos, o que pode estar relacionado às influências genéticas e ambientais, mas também ao estilo de vida, como por exemplo, indivíduos com melhor padrão socioeconômico, levantando a hipótese de que possa haver associação também com higiene e saneamento básico, acarretando em uma alteração da microbiota intestinal (FERRAZ, 2016).

Figura 2. Distribuição mundial da incidência de retocolite ulcerativa.



Fonte: Papel da microbiota nas doenças inflamatórias intestinais, 2016

Qualquer faixa etária de crianças a idosos pode ser afetado na RCU, mas o pico de idade de início é entre 15 e 30 anos, com um segundo pico ocorrendo entre 50 e 70 anos. 20% a 30% dos pacientes com DII tem o início dos seus sintomas abaixo de 18 anos, embora o diagnóstico muitas vezes é tardio (CONRAD; ROGGENBUCK; LAASS, 2014). No estudo retrospectivo realizado por Parente et al. (2015) em uma região do nordeste do Brasil, no período de 1988 a 2012, mostrou que os pacientes com RCU do sexo feminino eram em maior número que os do sexo masculino, com relação de 1,8 a 1,0, respectivamente. Com relação à idade de início da doença variou de 12 a 82 anos e a média para o aparecimento da RCU foi de 36,8 anos.

3.2 Tratamento Farmacológico da Retocolite Ulcerativa

O tratamento em RCU têm evoluído do simples cuidado dos sintomas da doença e indução de remissão clínica para resultados mais eficazes, como a manutenção da remissão livre de esteróides, prevenção de internação e cirurgia, cicatrização da mucosa, melhoria da qualidade de vida e evitar a incapacidade do paciente. As opções de tratamento para RCU se expandiram ao longo dos últimos 10 anos e agora incluem vários agentes biológicos, além de opções de medicamentos anteriores, tais como 5-aminosalicilatos, tiopurinas, ciclosporinas, corticosteróides, imunobiológicos e antibióticos. As escolhas dos tipos de drogas e de quais vias serão administradas depende de fatores, incluindo o tipo, a localização e gravidade da doença do paciente (ORDÁS et al., 2012; FAUSEL; AFZALI, 2015).

O sucesso do tratamento é dependente de vários fatores, como o uso correto do fármaco de acordo com a indicação (indução ou manutenção), otimização da dose, adesão ao tratamento, o qual deve ser adaptado para a atividade da doença (leve, moderada, grave) e o grau de envolvimento do cólon (proctite, colite do lado esquerdo, ou pancolite) (SIMIAN et al., 2013). É importante saber também quem nenhuma das drogas disponíveis utilizados para terapia anti-DII, são eficazes o suficiente para proporcionar um alívio completo ao longo de toda a vida dos pacientes (NIELSEM, 2013; SAŁAGA et al., 2014 ; MEYER et al., 2015).

Aminossalicilatos

Os aminossalicilatos apresenta como componente ativo o ácido 5-aminossalicílico (5-ASA), que confere propriedades anti-inflamatórias pela presença de um grupo amino na posição 5 (meta) na estrutura do ácido salicílico. Essa classe terapêutica está indicada para tratamento da RCU leve a moderada (CARDOZO; SOBRADO, 2015).

A sulfassalazina (SSZ) é uma combinação de 5-ASA com a molécula de sulfapiridina e foi o primeiro da classe em termos de efetividade, mas a molécula sulfapiridina que transporta o princípio ativo até que o cólon é responsável pela maioria dos seus efeitos adversos. Por esta razão, se tem buscado outras formas químicas de melhor tolerância pelos pacientes como mesalazina, balsalazida e olsalazina, que não contenha a molécula sulfapiridina (STANGE et al., 2008). Cerca de 90% de SSZ administrado por via oral atinge o cólon. No entanto, a sulfapiridina também têm outra função, uma vez que é atribuído algum grau de ação antibacteriana (NIKFAR; SARTOR, 2009).

A SSZ tem se mostrado mais eficaz no controle dos sintomas na fase de manutenção da RCU do que outros aminossalicilados. A SSZ está indicada para tratamento de RCU leve a moderada e seu mecanismo de ação é incerto, pode reduzir inflamação por remoção de radicais livres, inibindo a produção de prostaglandinas e leucotrienos e/ou por diminuição da quimiotaxia dos neutrófilos e da geração de superóxidos (GONZÁLEZ et al., 2013; CARDOZO; SOBRADO, 2015).

A mesalazina é uma formulação do 5-ASA encontrada em diferentes formas farmacêuticas para uso oral e uso anorretal e está estabelecida e é bem tolerada no tratamento da RCU, sendo muito utilizada tanto na remissão como manutenção da RCU leve a moderada. Seu mecanismo de ação é atribuído à modulação do metabolismo do ácido araquidônico, com inibição da cicloxigenase e lipoxigenase, além de inibir células inflamatórias, reduzir a atividade do fator de necrose tumoral e a produção de interleucina (ROCHESTER, 2005; FREITAS et al., 2014).

Combinações de mesalazina nas apresentações oral e retal (enema) conduzem a mais rápida e maior remissão. A apresentação retal desta medicação é muitas vezes suficiente em proctitis ativa, quando ela é administrada como um supositório. A mesalazina é mais eficaz do que o corticosteroide, e deve ser utilizado como primeira linha. Em pacientes com doença extensa ou grave ou com doença que não respondem a mesalazina por via oral, corticosteroides de uso oral ou parenteral são necessários para induzir a remissão. Embora eficaz, a curto prazo (em até 70% dos casos), o perfil de efeitos adversos de corticosteroides precisa de ser lembrada como uma proporção substancial dos doentes que irão recair no médio prazo. Com base em dois estudos de coortes, aproximadamente 50% dos pacientes tratados com corticosteroides requerem cirurgia ou serão dependentes destes após 1 ano do início da terapia (HO; LEES; SATSANGI, 2011).

Tiopurinas

A azatioprina (AZA) e seu metabólito 6-mercaptopurina (6-MP) vem sendo utilizado há muito tempo no tratamento de DII apresentando taxa de eficácia que varia entre 55% a 70%. Seu mecanismo de ação parece decorrer do fato de que seus metabólitos, nucleotídeos 6-tioguanina, incorporam-se ao DNA (ácido desoxirribonucleico) e RNA (ácido ribonucleico), resultado em efeito citotóxico. Sua indicação na RCU se faz nas circunstâncias de má resposta a anti-inflamatórios específicos, refratariedade ou dependência aos corticoides. Recomenda-se, assim, a AZA ou a 6-MP nos pacientes com RCU em qualquer estágio do processo inflamatório, nos quais não se consegue manter o controle sintomático sem a associação com esteroides ou que venham a necessitar deles novamente no intervalo de um ano. A AZA numa dose de 2-2,5 mg/kg/dia é o principal imunomodulador ou imunossupressor utilizado na prática clínica. A AZA é um análogo sintético da purina e foi desenvolvida nos últimos anos da década de 1950. Esta é uma pro-droga-6-mercaptopurina e age inibindo a síntese de DNA em células proliferativas, por exemplo, linfócitos B e T (CURY; MOSS, 2011; FREITAS et al., 2014; TEIXEIRA et al, 2015).

Com a introdução de agentes biológicos a AZA, como fármaco isolado, perdeu um pouco a sua expressão. Estudos realizados por Colombel (2010) demonstraram que os doentes com RCU de gravidade moderada a severa, tratados com infliximabe (IFX) em associação à AZA tiveram maior probabilidade de remissão clínica livre de corticoides relativamente aos pacientes sob monoterapia com AZA (SOUSA, 2014).

Em pacientes que apresentam frequentes recaídas em DII a azatioprina demonstra um resultado superior quando comparado ao tratamento com 5-ASA sozinho. Uma limitação é que reações adversas à azatioprina e 6-MP ocorrem em 15 e 28% dos pacientes e muitas vezes necessitam de interrupção da terapia. O efeito terapêutico da azatioprina pode ser observada de 2 a 3 meses após o início da terapia (MAGRO et al., 2011).

Uma das desvantagens da terapêutica com AZA é a dificuldade em avaliar os fatores preditivos de resposta clínica a longo prazo. O tratamento com esse fármaco pode acarretar leucopenia e/ou trombocitopenia severas. Hemograma completo deve ser realizado semanalmente no primeiro mês, quinzenalmente no segundo e terceiro meses e, após, mensalmente. Também se sugerem hemogramas se houver mudança na dosagem. Aparentemente não há relação da neutropenia com o efeito benéfico do tratamento, e a dose de azatioprina não deve ser aumentada intencionalmente para reduzir a contagem de leucócitos. Também deve ser realizado controle de testes hepáticos, na mesma periodicidade dos

hemogramas nos primeiros 6 meses e, depois, trimestralmente (BRASIL, 2002; COSTANTINO et al., 2012; SOUSA, 2014).

Ciclosporina A

A Ciclosporina A (CyA) é a alternativa de imunossupressão rápida para o controle das formas graves das doenças inflamatórias intestinais em pacientes hospitalizados e refratários a corticoterapia endovenosa. A boa resposta inicial com CyA endovenosa na RCU não é uma garantia de evolução favorável a longo prazo, ainda que haja relatos de que 2/3 dos respondedores tiveram sua colectomia evitada, em um acompanhamento de cinco anos. A CyA tem, provavelmente, o mesmo nível de segurança da AZA, e sua relação risco-benefício parece ser favorável ao seu uso em pacientes com colite grave refratária ao corticoide como meio de evitar cirurgias de urgência (BRASIL, 2002; CURY; MOSS, 2011).

A CyA atua principalmente por inibição da função de linfócitos T, que é essencial para a propagação da inflamação. A eficácia da CyA no tratamento da RCU foi primeiramente mostrada em um estudo piloto randomizado não controlado. Posteriormente, um estudo controlado utilizando placebo com 20 pacientes, mostraram que 4 mg/kg de dose foram eficaz em casos refratários a corticosteroides. Este estudo foi interrompido precocemente devido a resultados além do esperado nos efeitos iniciais da CyA e, portanto, não fornece uma estimativa precisa para eficácia da droga (LEVESQ; WILLIAM, 2012).

Dados de um estudo controlado demonstraram que a CyA induz remissão em 60% a 80% dos pacientes com RCU ativa grave. Embora a maioria dos efeitos adversos sejam menores com ajustes da dose, infecções oportunistas graves, principalmente pneumonia, e nefrotoxicidade foram relatados (HO; LEES; SATSANGI, 2011).

Os níveis séricos de CyA devem ser cuidadosamente monitorizados, pois, em níveis elevados, associa-se ao desenvolvimento de dano tubular renal nos conceptos em experimentos animais. Pacientes que estiverem utilizando ciclosporina não devem amamentar. A CyA é nefrotóxica, principalmente em idosos e em usuários de outras drogas nefrotóxicas, e também tem efeito hipertensivo. Dosagens de creatinina e monitorização da pressão arterial devem ser feitos antes do tratamento em pelo menos 2 ocasiões e, após o início do tratamento, a cada 15 dias durante os primeiros 3 meses de uso e, a seguir, mensalmente se o paciente estiver estável. Nessas ocasiões também devem ser realizados dosagens de ácido úrico, potássio, lipídios e magnésio. A ciclosporina deve ser reduzida de 25-50% se houver alteração relevante em algum

desses valores em relação aos níveis pré-tratamento. Se a redução não for efetiva ou a alteração for grave, a ciclosporina deve ser suspensa (BRASIL, 2002).

Corticoides

Os corticosteroides constituem uma das melhores opções terapêuticas no tratamento de exacerbações agudas de doenças inflamatórias intestinais, uma vez que inibe a transcrição dos genes causadores da inflamação (por exemplo, o NF- κ B) envolvidas na produção de citocinas. Os corticosteroides também inibem o recrutamento das células imunológicas e a expressão de moléculas de adesão em tecido inflamado. Entretanto, se os corticosteroides são utilizados rotineiramente e a longo prazo, mesmo em doses baixas, há um aumento na ocorrência de efeitos adversos, tais como a osteoporose, síndrome metabólica, doenças cardiovasculares, infecções, osteonecrose e cataratas (FORD et al., 2011).

O tratamento com corticosteroides não faz parte de qualquer esquema de manutenção, por não prevenir recorrências, além dos inconvenientes indesejáveis de sua ação sistêmica. A longo prazo, autores discutem que essa terapia não sustenta a melhora observada inicialmente e a dependência ao medicamento acontece em um número significativo de pacientes, bem como a evolução para cirurgia. A necessidade de corticosteroides indica pior prognóstico da RCU e risco aumentado de proctocolectomia (CURY; MOSS, 2011). Esses medicamentos são recomendados no tratamento de pacientes com RCU ativas e são eficazes na indução da remissão em crise moderada a grave, no entanto, pode promover a desregulação metabólica levando à obesidade (NIELSEM, 2013; SALAGA et al., 2014 ; MEYER et al., 2015).

Embora quase 70% dos pacientes com RCU respondem a primeira terapia de corticosteroides, 22% desenvolvem dependência no primeiro ano de tratamento, e apenas metade mantém remissão livre de corticosteroide (ORDAZ, 2012).

Os corticosteroides podem ser administrados por via oral (prednisona, prednisolona e budesonida), tópica retal (prednisona, budesonida, hidrocortisona e metilprednisona) e intravenosa (metilprednisona e hidrocortisona). Os fármacos de uso tópico retal estão indicados para tratamento da doença relacionada ao reto e colón descendente, e os de uso intravenoso estão indicados para tratamento de doença severa a grave (CARDOZO; SOBRADO, 2015).

Imunobiológicos

A terapia biológica é, com frequência, reservada para pacientes portadores de RCU mais graves, ou que não respondem a outras terapias. Os pacientes que respondem a terapias

biológicas apresentam melhoras significativas dos sintomas clínicos, na qualidade de vida, menor incapacidade, fadiga e depressão, e menor número de cirurgias e internações. Os fármacos imunobiológicos agem sobre as citocinas específicas, bloqueando a atividade inflamatória. Destacam-se no tratamento de DII o infliximabe e o adalimumabe (CARDOZO; SOBRADO, 2015).

O Infliximabe é um anticorpo monoclonal quimérico dirigido contra fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α), que atua ligando-se ao TNF na superfície celular levando a apoptose e uma deficiente proliferação celular. A administração é feita por infusão endovenosa, inicialmente na dose de 5mg/kg. Em paciente que não obtiveram mais resposta a 5mg/kg com dose de manutenção, há evidencia de que venham a responder novamente com uma dose mais elevada, de 10mg/kg. Tem sido recomendado que essas aplicações sejam feitas a intervalos semanais (0,2 a 6 semanas), seguindo-se doses de manutenção a cada oito semanas (CURY; MOSS, 2011; SIMIAN et al., 2013).

A estratégia atual para utilização da terapia com infliximabe é usar como manutenção imunossupressora de longo prazo. Tal como acontece com ciclosporina, a terapia infliximabe nesta situação clínica está associada com eventos adversos maiores, principalmente infecções graves, o que pode ser fatal. Assim, a utilização da terapia médica medicamentosa de segunda linha precisa de cuidadosa consideração do risco / benefício (HO; LEES; SATSANGI, 2011).

Na RCU, o infliximabe é indicado para redução dos sinais e sintomas, indução e manutenção da remissão clínica, indução da cicatrização da mucosa, melhora na qualidade de vida, redução ou descontinuação do uso de corticosteroides e redução da hospitalização relacionada à colite ou RCU ativa em pacientes com fístula perianal e intestinais associado, e com resposta inadequada aos tratamentos convencionais. No entanto, ainda há subutilização desta terapia por medo de eventos adversos associados com a sua utilização e alto custo do tratamento (SIMIAN et al., 2013).

O ADA é indicado para tratamento da RCU moderadas a graves, em pacientes com perda de resposta ou intolerantes ao tratamento convencional, incluindo corticosteroides ou azatioprina, ou com perda de resposta ou intolerância ao infliximabe. É de administração subcutânea, com dose indutora de 160mg (semana 0) seguida de uma dose de 80mg (semana 2). Posteriormente, o tratamento de manutenção é de 40mg (semana 4). Após a administração, o pico de concentração ocorre em 5 dias, com biodisponibilidade de 64% (CARDOZO; SOBRADO, 2015).

Antimicrobianos

Os antimicrobianos podem ser usados na RCU nas formas mais graves da doença, não sendo úteis para tratamento de manutenção. Sua provável atuação estaria relacionada com a mudança da flora bacteriana do intestino, atualmente aceita para uma justificativa para os estímulos antigênicos contínuos, através de produtos desses microrganismos que provocariam a resposta inflamatória enterocolônica. Os mecanismos de ação dos antibióticos na DII são: redução na concentração de bactérias luminais e aderidas à mucosa; eliminação seletiva de espécies bacterianas mais agressivas; e diminuição da translocação bacteriana e da invasão tecidual. Alguns antibióticos também apresentam um potencial de ação imunossupressora (CURY; MOSS, 2011; SIMIAN et al., 2013).

Os antibióticos mais estudados e utilizados da DII são o metronidazol e o ciprofloxacino. O metronidazol, um composto nitroimidazólico ativo contra bactérias anaeróbicas e alguns parasitas, e ciprofloxacino, particularmente ativo contra *E.coli* e *Enterobacteriaceae*, são mais usados na colite fulminante, de forma um tanto empírica, já que não há dados consistentes sobre sua eficácia (CARDOZO; SOBRADO, 2015).

3.3 Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da RCU

A Portaria nº 861, de 4 de novembro de 2002 aprovou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da RCU, considera a necessidade de estabelecer PCDT para o tratamento da Retocolite Ulcerativa, que contenha critérios de diagnóstico e tratamento, observando ética e tecnicamente a prescrição médica, racionaliza a dispensação dos medicamentos preconizados para o tratamento da doença, regulamenta suas indicações e seus esquemas terapêuticos e estabelece mecanismos de acompanhamento de uso e de avaliação de resultados, garantindo assim a prescrição segura e eficaz. O 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 RCU, 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 da Saúde dos Estados, Distrito Federal e

Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes. É obrigatória a certificação do paciente, ou do seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de medicamento preconizado para o tratamento da RCU. O Termo de consentimento informado é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Anexo 1). 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.

De acordo com este protocolo, o tratamento da RCU compreende aminossalicilatos orais e por via retal, corticóides e imunossupressores, e é feito de maneira a tratar a fase aguda e, após, manter a remissão, sendo o maior objetivo reduzir a sintomatologia. O tratamento das agudizações leves a moderadas é feito basicamente com aminossalicilatos, orais e tópicos, e com corticóides. A terapia tópica, com supositórios de mesalazina na proctite e enema de mesalazina para a proctossigmoidite, foi reavaliada em duas metanálises que mostraram que a terapia tópica é superior à oral na doença distal. Enemas de corticóide também são superiores ao placebo na doença leve a moderada, embora sejam menos eficazes que a terapia tópica com mesalazina. Os pacientes refratários aos aminossalicilatos ou aqueles com doença moderada podem alternativamente usar prednisona na dose de 40 mg/dia, por via oral. Sugere-se o tratamento empírico de estrongilóides antes do início do tratamento com prednisona. Os pacientes que não respondem completamente ou que não conseguem reduzir a dose da prednisona sem recorrência podem beneficiar-se do uso de azatioprina.

O protocolo orienta que pacientes com doença ativa grave ou refratários à terapia oral devem ser tratados em ambiente hospitalar por equipe clínico-cirúrgica treinada e devem utilizar corticóide intravenoso. Os que tiverem piora e não melhorarem em poucos dias devem ser considerados para colectomia de urgência ou uso de ciclosporina intravenosa em centro com experiência no seu emprego. Pacientes com um episódio único de proctite não necessitam de terapia de manutenção. Nos demais casos, após a melhora da fase aguda, deve ser iniciada a terapia para prevenção de recorrências. Em metanálise dos ensaios clínicos que utilizaram mesalazina para manutenção da remissão em retocolite ulcerativa, concluiu-se que a mesalazina por via oral é superior ao placebo, mas inferior à sulfasalazina por via oral. Os pacientes com proctite ou proctossigmoidite podem alternativamente ser mantidos em remissão com supositórios de mesalazina.

Pacientes com proctite leve a moderada devem ser tratados com um supositório de mesalazina de 1 g por dia 7 dias durante a fase aguda. Pacientes com proctossigmoidite devem ser tratados com enemas de mesalazina de 1 g/dia. Os pacientes intolerantes ou que não tiverem condições de aderir à terapia por via retal podem alternativamente ser tratados como preconizado para a pancolite. Obtida a remissão dos sintomas, os pacientes deverão ser manejados para seguir com a manutenção da remissão clínica.

De acordo com o PCDT o tratamento da colite esquerda e da pancolite leve a moderada deve iniciar-se com sulfasalazina 500 mg/dia, por via oral, elevando-se a dose, gradualmente, conforme tolerância do paciente, para atingir 2 g de 12 em 12 horas (dose diária total de 4 g). Os pacientes que desenvolverem reações alérgicas, discrasias sangüíneas, hepatite, pancreatite, dor abdominal de forte intensidade ou algum outro efeito adverso grave ao uso da sulfasalazina podem utilizar mesalazina na dose de 800 mg de 6 em 6 horas por via oral. Após melhora, as doses devem ser reduzidas: sulfasalazina, reduzir para 1 g de 12 em 12 h; mesalazina, reduzir para 800 mg de 12 em 12 h. Nos casos moderados, alternativamente, pode ser usada prednisona na dose de 40 mg por dia, por via oral, sendo que, após a melhora, esta dose deve ser reduzida 5-10 mg por semana até 20 mg por dia, reduzindo-se então 5 mg por semana até 5 mg por dia e, após, reduzindo-se 2,5 mg por semana até a retirada completa. Em casos que responderem apenas parcialmente à prednisona, ou em que não se consiga reduzir a dose do corticóide sem recaídas, deve-se iniciar o uso de azatioprina 2-2,5 mg/kg/dia ou 6-mercaptopurina 1-1,5 mg/kg/dia. Casos refratários a essa terapia devem ser tratados como sendo doença grave.

Para o caso de tratamento de pacientes com doença leve a moderada que não responderem às medidas preconizadas acima e pacientes com doença grave, de acordo com o protocolo, devem ser tratados em ambiente hospitalar com hidrocortisona 100 mg IV de 8 em 8 h por 7 a 10 dias . Se não houver melhora, esses pacientes devem ser tratados com ciclosporina IV em centros especializados com seu uso ou com colectomia de urgência. Deve-se evitar o uso narcóticos ou de medicações com efeito anticolinérgico. Havendo melhora, a hidrocortisona deve ser substituída por prednisona, sendo então seguido o tratamento preconizado para pancolite leve a moderada.

Pacientes que tenham tido um episódio único de proctite não necessitam de terapia de manutenção. Os demais devem fazer terapia de manutenção por via oral. Inicia-se com SSZ 500 mg por dia, por via oral, elevando-se a dose, gradualmente, conforme a tolerância do paciente, para atingir 1 g de 12 em 12 horas (dose diária total de 2 g). Em casos que desenvolvam reações alérgicas, discrasias sangüíneas, hepatite, pancreatite, dor abdominal de

forte intensidade ou algum outro efeito adverso grave ao uso da sulfasalazina pode-se utilizar mesalazina na dose de 800 mg de 12 em 12 horas, por via oral.

Para pacientes que tiverem mais de duas agudizações em um ano ou que não consigam reduzir a dose de corticóide sem nova recidiva pode-se iniciar AZA 2-2,5 mg/kg/dia ou 6-mercaptopurina 1-1,5 mg/kg/dia. Para pacientes que necessitam do uso continuado de azatioprina/6-mercaptopurina por longos períodos deve ser considerada a possibilidade de se realizar colectomia, como forma de evitar as complicações do uso continuado. Em pacientes com proctite ou proctossigmoidite, alternativamente aos aminossalicilatos por via oral, pode ser feita terapia de manutenção com um supositório de liberação lenta de mesalazina 1g 3 vezes por semana. Pacientes que tiverem agudização em uso de supositórios 3 vezes por semana devem passar a usá-los diariamente.

São casos especiais no protocolo, os pacientes pediátricos, as gestantes e nutrízes. Existem poucos estudos controlados avaliando o tratamento da RCU em crianças. O tratamento em pacientes abaixo de 12 anos deve ser realizado em centros de referência estabelecidos pelo gestor estadual, e qualquer tratamento que difira das linhas gerais deste Protocolo deve ter o aval e justificativa de dois especialistas. Levando-se em conta essas ressalvas e o ajuste das doses pelo peso, o tratamento deve seguir os mesmos princípios do tratamento dos adultos. Nas gestantes e nutrízes a SSZ interfere com o metabolismo normal do ácido fólico, que deve ser suplementado no período pré-concepção. A mesalazina é considerada segura durante a gestação e pode ser uma alternativa para pacientes em uso de sulfasalazina que estejam planejando engravidar. Os corticóides podem ser usados durante a gestação para o controle de doença ativa, parecendo razoável utilizar aqueles mais metabolizados pela placenta, como a prednisona. Não há estudos definitivos sobre a segurança da AZA durante a gestação.

3.4 Reações Adversas aos Medicamentos

Medicamentos representam a tecnologia sanitária mais empregada no cuidado aos pacientes nos diferentes níveis de atenção à saúde. Assim como acontece com outras tecnologias, a incidência significativa de eventos adversos a medicamentos pode ser explicada pelo fato de os medicamentos apresentarem riscos inerentes ao perfil de segurança, sendo necessário o acompanhamento de sua utilização para identificação de riscos, controle e prevenção dos problemas (SILVA; LIMA, 2017).

A reação adversa a medicamento (RAM) é definida pela OMS como “[...] qualquer efeito nocivo ou inesperado que se apresente após a administração das doses normalmente utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de uma enfermidade ou para modificação de função fisiológica” (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2002). 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. Reações adversas a medicamentos são classificadas com base em diferentes critérios, tais como tipo, gravidade e causalidade (BARBOSA, 2015).

Os termos “efeito indesejável” e “doença iatrogênica” podem ser considerados equivalentes à RAM. Já o termo “evento adverso” é definido como “[...] qualquer dano sofrido pelo paciente por erros no uso de medicamentos e que resulta em falha terapêutica” (RESENDE, 2013). É importante destacar a distinção entre os termos, já que nem todos os eventos adversos são necessariamente relacionados às substâncias dos medicamentos, e nem sempre é possível estabelecer relações de causalidade (FUCHS; WANNMACHER; FERREIRA, 2004; RISSATO; ROMANO-LIEBER; LIEBER, 2008).

Muitas RAM e interações medicamentosas são observadas somente após a comercialização de um fármaco, podendo esse fato ser considerado um risco para a população exposta. Diante disso, identificou-se a necessidade de organizar os serviços para uma coleta sistemática sobre a ocorrência de reações adversas a medicamentos. Isto originou o que se conhece atualmente por Farmacovigilância, definida como “[...] o conjunto de atividades que tem por objetivo identificar reações adversas previamente desconhecidas, identificar seus riscos, tomar medidas reguladoras a respeito e informar aos profissionais de saúde e ao público sobre essas questões” (COÊLHO; ARRAIS; GOMES, 1999; RESENDE, 2013).

A Organização Mundial da Saúde (OMS), com uma definição mais sucinta, entende que a farmacovigilância é a “[...] ciência relativa à identificação, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados a medicamentos” (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012a). Assim, a OMS foi fundamentada com a criação dos Centros Nacionais de Farmacovigilância em uma rede internacional, conectada através do um Programa de Monitorização de Medicamentos (*The WHO Drug Monitoring Programme*). Atualmente a sede é situada em Uppsala-Suécia, e propicia o acúmulo de notificações em maior escala, o intercâmbio de informações e o desenvolvimento de estudos

colaborativos entre países (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013). Em 2001, o Brasil passou a integrar essa rede de países notificadores de RAM (PEREIRA, 2010).

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) (BRASIL, 2008).

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

TIPO DE REAÇÃO	MNEMÔNICO	CARACTERÍSTICAS	EXEMPLOS
A: relacionado à dose	Aumento	Comum, Relacionada a um efeito farmacológico da droga, esperada, baixa mortalidade	Efeitos tóxicos: Intoxicação digitalica, Síndrome serotoninérgica com ISRSs Efeitos colaterais: efeitos anticolinérgicos de anti-depressivos 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 dietiletilbestrol), 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 de anticoncepcional oral particularmente quando utilizados indutores enzimáticos

Fonte: adaptado de Edwards; Arosen, 2000

O risco de reações adversas a medicamentos (RAM) é de 13% quando o indivíduo consome dois medicamentos, 58% quando utiliza cinco medicamentos e sobe para 82% nos casos em que são consumidos sete ou mais medicamentos. Aproximadamente, 15% das interações por RAMs são decorrentes das interações medicamentosas. O potencial para a ocorrência de interações medicamentosas é aumentado na população idosa decorrente da polifarmácia e, ainda tem como fator adicional, o número de especialidades médicas que assistem a um mesmo indivíduo (LIMA, 2016). Algumas reações são determinadas principalmente pelo medicamento (características físicas e químicas, farmacocinéticas, associação a outro fármaco, formulação, dose, frequência e via de administração), outras pelas características do indivíduo (idade, sexo, estado imunológico, predisposição genética e hábitos tóxicos) e outras por ambas as variáveis (FERNANDES, 2015).

As RAMs durante um tratamento medicamentoso são bem comuns e nunca se pode garantir que um medicamento seja completamente seguro. A determinação precisa do número de RAM ocorridas é, entretanto, impossível face as dificuldades em se avaliar a relação de causalidade e pela baixa proporção de notificações de RAM. 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).

Existem quatro categorias para a classificação das RAM, de acordo com a gravidade: leves, moderadas, graves ou letais. As RAM leves são de curta duração, não requerem tratamento específico ou antídotos e não é necessária a suspensão do medicamento. As moderadas exigem modificação da terapêutica medicamentosa e, apesar de não ser necessária a interrupção do fármaco agressor, podem ser responsáveis pelo prolongamento da hospitalização e exigir tratamento específico. Já as RAM graves são potencialmente fatais, e, além das mesmas condutas para as RAM moderadas, requerem a suspensão imediata do medicamento. As RAM consideradas letais são assim, classificadas quando contribuem direta ou indiretamente para a morte do paciente (MAHMUD 2006; REZENDE, 2013).

As reações mais sérias (graves ou letais) normalmente apresentam-se em sítios dermatológicos e hematológicos e são caracterizadas pela interação do fármaco com o sistema imune humano. O que contribui para essas reações se tornarem potencialmente ameaçadoras é o fato de serem imprevisíveis, sendo que o mais prudente é evitar o uso do fármaco associado a tal ocorrência (PEREIRA, 2010).

Fuchs, Wannmacher e Ferreira (2004) ressaltam que, embora o ajuizamento clínico seja um ponto de partida para a identificação de qualquer ação adversa, e por ser ainda o método mais comumente empregado, está sujeito à variabilidade de resultados por não haver treinamento de observadores e pelo fato do processo de decisão não ser explícito ou replicável.

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 médicos 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 a instituição 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, BARBOSA, 2015).

Ao 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 e colaboradores (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 Quadro 2. 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).

Quadro 2. Algoritmo de Naranjo, utilizado para determinação da causalidade de reações adversas a medicamentos.

QUESTÕES	SIM	NÃO	DESCONHECIDO	SOMA 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	
TOTAL				

Fonte: NARANJO et al, 1981.

Segundo o algoritmo citado (NARANJO, 1981), a definição de cada classificação corresponde ao descrito no Quadro 3, a seguir.

Quadro 3. Classificação das reações adversas a medicamentos segundo a causalidade.

Determinada ou definida (9 ou + pontos)	Relação temporal entre a administração do medicamento e o aparecimento do sintoma. O sintoma ou o sinal desaparece ao suspender o medicamento e reaparece quando ele é administrado novamente, e não está relacionado com a doença do paciente, enfermidades associadas ou a outros medicamentos concomitantes.
Provável (5 a 8 pontos)	Mesma definição da anterior, porém não há readministração do fármaco.
Possível (1 a 4 pontos)	Mesma definição da anterior, porém o sinal ou o sintoma pode estar associado à doença do paciente, enfermidades associadas ou por outros medicamentos concomitantes.
Condicional (0 ou pontos negativos)	A sequência temporal é razoável e a reação não se explicaria pelo estado clínico do paciente, mas o quadro apresentado não é conhecido como o efeito indesejável do fármaco implicado.

Fonte: Magalhães e Carvalho (2001); Mahmud (2006).

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, BARBOSA, 2015).

Nesse sentido, ressalta-se que não há substância química totalmente segura ou totalmente tóxica; o dimensionamento desse risco requer a compreensão dos mecanismos de produção dos efeitos tóxicos. Assim, para evitar ou reduzir os efeitos prejudiciais de um tratamento medicamentoso ao paciente e melhorar as perspectivas no âmbito da saúde pública, é essencial contar com mecanismos para avaliar e controlar o nível de segurança proporcionada pelo uso clínico de medicamentos, além de orientar o paciente sobre todos os aspectos relacionados à medicação. Desta forma, pode-se considerar que a farmacovigilância é o ponto central para que os sistemas de regulação de medicamentos, os programas de saúde pública, bem como a prática clínica sejam eficazes (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012).

3.5 Reações Adversas aos Medicamentos utilizados no tratamento da Retocolite Ulcerativa

A sulfassalazina (SSZ) e a mesalazina (ácido 5-aminossalicílico ou 5-ASA) têm se tornado um dos pilares do tratamento da doença inflamatória intestinal. Os efeitos colaterais da SSZ podem ser doses-dependentes ou independentes. Os efeitos doses-dependentes 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).

Tem sido descrito que os compostos de mesalazinas são mais bem tolerados que os de sulfassalazinas; embora as mesalazinas possam produzir efeitos adversas essas manifestações são raras. Pacientes intolerantes às SSZ parecem tolerar melhor as mesalazinas, embora 10% destes possam ser a ambas as substâncias, o que sugere que os compostos 5-ASA também responderiam por alguns efeitos colaterais (CURY; MOSS, 2011).

Efeitos adversos da Mesalazina são 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; mais raramente podem ocorrer hepatite medicamentosa, pancreatite e pericardite. Pode ocorrer dor e irritação anal com o uso de supositório e enema (BRASIL, 2002; BRASIL, 2014a).

Os corticoides (Hidrocortisona, Prednisona e Metilprednisolona) constituem, até o momento, os medicamentos recomendados no tratamento de pacientes com RCU ativa. Em geral, doses acima de 40mg/dia acrescentam pouca eficácia e mais efeitos colaterais, mas a dose pode chegar a 60mg/dia (CATAPANI, 2010). Esses medicamentos não são eficazes na manutenção das remissões nem do tratamento de fistulas, mas pode ser utilizado durante a gestação no controle da doença ativa. Não são indicados como terapia de manutenção, em razão dos efeitos secundários severos e irreversíveis associados ao tratamento prolongado. Dentre esses efeitos estão distúrbios eletrolíticos, osteoporose, necrose asséptica, miopatias, úlceras pépticas, cataratas, distúrbios endócrinos, infecções e distúrbios psiquiátricos. Os efeitos adversos que podem ocorrer como o uso dos corticoides por períodos curtos são alterações de

humor, insônia, dispepsia, ganho de peso, edema, elevação dos níveis de glicose, acne e inchaço na face (*moon face*) (CARDOZO; SOBRADO, 2015).

Os efeitos colaterais já relatados para os medicamentos hidrocortisona e prednisona são insônia, nervosismo, vertigem, convulsões, psicose, pseudo-tumor cerebral, dor de cabeça, delírio, alucinações, euforia, úlcera péptica, náuseas, vômitos, distensão abdominal, esofagite ulcerativa, pancreatite, hepatite, catarata, glaucoma, aumento da quantidade de pêlos no corpo, acne, atrofia de pele, hiperpigmentação, síndrome de Cushing, aumento do apetite, diabetes melito, edema, supressão adrenal, supressão do crescimento, retenção de líquidos, parada da menstruação, dores articulares, sangramentos nasais, pressão alta, hipocalemia, alcalose, fraqueza muscular, osteoporose, fraturas e reações de hipersensibilidade. Estes medicamentos podem facilitar o estabelecimento ou agravar infecções virais, fúngicas e bacterianas. Estrongiloidíase invasiva também pode ocorrer nos usuários de prednisona com o parasita intestinal (BRASIL, 2002).

A AZA é um pró-fármaco que é rapidamente convertida em 6-mercaptopurina (6-MP) nas hemácias e nos tecidos, e metabolizada no fígado e no intestino. A toxicidade da AZA e da 6-MP é relacionada aos seus metabólitos. Efeitos adversos podem ocorrer em 10% a 15% dos pacientes tratados com AZA ou 6-MP, e menos de 10% interrompem o tratamento por causa de reações adversas. Os efeitos mais comuns incluem náuseas, vômitos e fraqueza, em especial se a dose for aumentada muito rapidamente. Sintomas dispépticos podem ser minimizados com a administração da substância com as refeições (CURY; MOSS, 2011).

Inicialmente, a imunossupressão como forma de tratamento era apenas considerada nas situações de leucemia e transplante de órgãos. Contudo, descoberto que os fármacos imunossupressores eram capazes de modular o sistema imunitário a longo prazo, o tratamento com essa classe de fármacos 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 (APARÍCIO, 2013, BARBOSA, 2015).

Os efeitos colaterais da Ciclosporina são frequentes, podendo chegar a 50% dos pacientes (CATAPANI, 2010). Os efeitos adversos da ciclosporina já relatados são: problemas nos rins e no fígado, tremores, aumento da quantidade de pelos no corpo, pressão alta, crescimento da gengiva, aumento do colesterol e triglicéridios, formigamentos, dor no peito, batimentos rápidos do coração, convulsões, confusão mental, ansiedade, depressão, fraqueza,

dores de cabeça, unhas e cabelos quebradiços, coceira, espinhas, náuseas, vômitos, perda de apetite, soluços, inflamação na boca, dificuldade para engolir, sangramentos, inflamação do pâncreas, prisão de ventre, desconforto abdominal, diminuição das células brancas do sangue, linfoma, calorões, aumento da quantidade de cálcio, magnésio e ácido úrico no sangue, toxicidade para os músculos, problemas respiratórios, sensibilidade aumentada à temperatura e aumento das mamas (BRASIL, 2014b).

Quanto à antibioticoterapia, os efeitos adversos mais comumente associados ao metronidazol são gastrintestinais, sendo os mais comuns náuseas, vômitos, anorexia, diarreia, dor abdominal e constipação intestinal. Também tem sido observado gosto de metal, glossite e estomatites, estas associadas a supercrescimento de *Candida* sp. (CURY; MOSS, 2011). O uso prolongado do Metronidazol, eficaz na doença perianal, está relacionado a riscos de neuropatia periférica (LEITE; MATHEUS, 2012).

Apesar da eficácia do Infliximabe na DII e de ele ser considerado uma terapia segura a longo prazo, alguns efeitos secundários sérios podem ocorrer, como reações agudas à infusão (cefaleia, *rash*, náuseas, diarreia, artralgia, tosse, dispneia, rubor, calafrios, tortura), manifestações de infecções graves, lúpus induzido por fármacos, reação tardia de hipersensibilidade, desmielinização e possível risco aumentado de linfoma de Hodgkin; porém, a causa não foi estabelecida, assim como no caso de falência cardíaca e óbito (CARDOZO; SOBRADO, 2015). Para evitar tal situação, os pacientes podem ser pré-tratados, por exemplo, com um anti-histamínico, hidrocortisona 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 (anti - Fator de Necrose Tumoral) são mais susceptíveis a infecção, principalmente as causadas por microorganismos oportunistas, como bactérias e fungos pela diminuição da disponibilidade de células imunológicas no corpo. (BARBOSA, 2015).

O adalimumabe (ADA) é um anticorpo monoclonal recombinante da imunoglobulina humana (IgG1) humanizado contra o TNF-alfa. 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, 2014b, CARDOZO; SOBRADO, 2015).

3.6 Notificação

A notificação de eventos relacionados com o paciente é fundamental para subsidiar ações de segurança destinadas a prevenir danos. As ações de farmacovigilância no Brasil são recentes, com legislações específicas a partir de 1976, mas têm evoluído (SILVA; LIMA, 2017).

O NOTIVISA é um sistema informatizado na plataforma web, previsto pela Portaria n° 1.660, de 22 de Julho de 2009, Portaria n° 529, de 1 de Abril de 2013, do Ministério da Saúde, e RDC n° 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. O NOTIVISA é o sistema nacional para o registro de problemas relacionados ao uso de tecnologias e de processos assistenciais, por meio do monitoramento da ocorrência de queixas técnicas de medicamentos e produtos para a saúde, incidentes e eventos adversos, com o propósito de fortalecer a vigilância pós uso das tecnologias em saúde, conhecida como VIGIPOS, e na vigilância dos eventos adversos assistenciais.

Além dos vários tipos de instituições colaboradoras para informações de farmacovigilância, equipes multidisciplinares e órgãos responsáveis, a grande evolução na atualidade foi incluir o usuário do medicamento como parte fundamental do processo de tratamento, sendo ele o objeto central do cuidado. A propensão é alinhar e compartilhar informações não somente obtidas no Brasil, mas internacionalmente, como as estratégias em andamento nos países desenvolvidos (SILVA & LIMA, 2017).

As notificações no NOTIVISA 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 necessário que o profissional e a própria instituição/empresa realize um cadastro junto a Anvisa.

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 a estes dados 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 informações recebidas pelo NOTIVISA servem para: subsidiar o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (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.

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. É importante lembrar também 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.

A notificação no NOTIVISA é inserida utilizando um login (e-mail cadastrado) e uma senha de acesso gerado no cadastramento do notificador. Deve ser utilizado o navegador Internet Explorer. A primeira parte compreende os dados pessoais do notificador, o produto motivo da notificação e a pergunta se houve danos 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.

O preenchimento do 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.

Quanto à situação de uma notificação enviada ao Sistema NOTIVISA denomina as mesmas de: **Em Retificação:** situação de uma notificação quando o notificador solicita alteração (retificação) por meio da criação de uma notificação retificadora; **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; **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; **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.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Tipo de estudo

Tratou-se de um estudo descritivo, observacional e retrospectivo não controlado, visto que não há formação de grupo controle simultâneo para comparação. A pesquisa foi baseada na coleta de dados nos prontuários de pacientes ambulatoriais portadores de Retocolite Ulcerativa, a fim de identificar possíveis reações adversas ao tratamento farmacológico convencional e/ou com imunobiológicos. A pesquisa ocorreu entre julho de 2015 e julho de 2016.

4.2 Aspectos éticos

O projeto referente a esta pesquisa foi aprovado pela Comitê de Ética em pesquisa com seres humanos da Universidade Federal do Piauí (C.A.A.E. 45383115.6.0000.5214), mediante cadastro do projeto na plataforma Brasil (Anexo 2) e pela coordenação de ensino e pesquisa do Hospital Universitário (HU), como também foram respeitados todos os direitos dos portadores de Retocolite Ulcerativa ao anonimato e à autonomia.

4.3 Instrumentos

Para concretizar e materializar a aceitação de participação na pesquisa os pacientes portadores de RCU em acompanhamento farmacoterapêutico realizado no Hospital Universitário assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice 1). Para o restante dos pacientes que já não faziam mais este acompanhamento, 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.

Foi utilizado a 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, reações adversas ao tratamento farmacológico e outros dados de importância para o projeto (Apêndice 2).

Outro instrumento foi o 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 estudo foi realizado junto ao serviço de farmacovigilância do tratamento farmacológico convencional e/ou com imunobiológicos em pacientes portadores da Retocolite Ulcerativa assistidos 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 250 leitos e atende todo o estado do Piauí e estados vizinhos.

O HU conta com um serviço de acompanhamento clínico de pacientes portadores de retocolite ulcerativa, assistindo no momento atual um número aproximado de 226 pacientes. O serviço é acompanhado por uma equipe multiprofissional constituída de médicos, farmacêuticos, enfermeiros, nutricionistas, assistentes social e educadores físicos. A amostra foi constituída por portadores da retocolite ulcerativa 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 julho/2016.

4.5 Coleta de dados

A coleta de dados foi realizada durante o período de julho de 2015 a julho de 2016. O estudo foi realizado através da análise de prontuários dos usuários. Foram pesquisados: a) variáveis de identificação do paciente: gênero, raça, profissão, estado civil, grau de instrução e naturalidade. b) variáveis relacionadas à história clínica referente ao uso de medicamentos e reações adversas suspeitas ao tratamento farmacológico convencional e/ou com imunobiológicos.

O número de prontuários analisados foram 226, número maior que a quantidade de pacientes acompanhados pelo HU-UFPI, possivelmente devido a desistência do tratamento por alguns pacientes, óbito e/ou outros fatores desconhecidos.

4.6 Critérios de inclusão

Pacientes portadores de Retocolite Ulcerativa, que fizeram ou fazem uso do tratamento convencional e/ou com imunobiológicos de forma isolada ou em associação e que foram atendidos pela Unidade do Aparelho Digestivo do HU-UFPI.

4.7 Critérios de exclusão

Pacientes que não possuíam prontuários disponíveis pelo Serviço de Arquivo Médico e Estatística, que apresentaram diagnósticos inconclusivos ou que foram encontradas informações incompletas para esse estudo no Hospital Universitário para a realização da coleta de dados. No total foram excluídos da pesquisa 6 pacientes.

4.8 Análise de dados

O tamanho da amostra foi de 220 pacientes portadores de RCU, representando os indivíduos com RCU que possuíam prontuários no HU-UFPI. Foram confeccionadas 220 fichas de acompanhamento de paciente com reação adversa a medicamento (Apêndice 2). Após o preenchimento 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

5.1 Perfil da Amostra

O perfil apresentado no estudo compreendeu as seguintes variáveis: gênero, faixa etária no diagnóstico, estado civil, grau de instrução, ocupação, raça, naturalidade.

Com relação ao gênero, de um total de 220 pacientes, 41,82% (92) eram do sexo masculino e 58,18% (128) do sexo feminino (Tabela 1). Enquanto que Maranhão & Vieira (2015) afirmam que não há diferenças significativas entre homens e mulheres que possuem RCU, Cardozo & Sobrado (2015) informam que a doença parece ser mais comum em homens. De acordo com estes estudos referidos, podemos perceber que na RCU não há prevalência de gênero, podendo ocorrer diferentes resultados amostrais. No estudo realizado foi verificado uma prevalência do sexo feminino.

Tabela 1. Gênero dos portadores de Retocolite Ulcerativa em tratamento no HU - Piauí, Outubro 2004 / Julho 2016.

Gênero	n	%
Masculino	92	41,82
Feminino	128	58,18
Total	220	100,00

Fonte: Prontuários do Hospital Universitário, UFPI.

Em relação a faixa etária o percentual dos pacientes portadores de RCU no momento do diagnóstico foi semelhante para os jovens adolescentes 13-19 (6,14%) e para idosos de 60 anos ou mais (7,83%). A faixa etária menos acometida foi a de crianças (12 anos ou menos), ficando com 0,56%. As faixas etárias mais acometidas foram as de adultos jovens de 20-30 anos (29,61%) e de adultos mais velhos de 31-59 anos (55,86%) conforme Tabela 2. Sabe-se que as DII possuem uma distribuição bimodal, com a primeira ocorrência entre 15 e 25 anos e a segunda entre 50 e 80 anos (FERRAZ, 2016). Os dados encontrados estão de acordo com a literatura em geral que relata ser uma doença de adultos jovens. Cardozo & Sobrado (2015) dizem que o pico de incidência da RCU ocorre entre 30 e 40 anos, com um inquestionável segundo pico mais tardio.

Tabela 2. Faixa etária de diagnóstico dos portadores de Retocolite Ulcerativa em tratamento no HU - Piauí, Outubro 2004/ Julho 2016.

Faixa etária do diagnóstico	n	%
12 ou menos	1	0,56
13 a 19	11	6,14
20 a 30	53	29,61
31 a 59	100	55,86
60 ou mais	14	7,83
Total	179	100,00

Fonte: Prontuários do Hospital Universitário, UFPI.

Em relação ao estado civil dos pacientes o estudo mostrou um equilíbrio entre viúvos (4,54%) e separados (3,18%). O maior percentual foi de casados (51,82%) seguido de pacientes solteiros (33,64%) de acordo com a Tabela 3. O percentual de paciente com estado civil ignorado foi de 6,82% (15). De acordo com estudos realizados por Rosa et al (2014), mostraram que a maior parte dos pacientes que possuem RCU apresentaram estado civil ‘casados’ e em segundo lugar encontram-se os solteiros. Esse fato pode estar relacionado à faixa etária de maior prevalência da doença. Os dados encontrados no estudo realizado estão de acordo com a literatura.

Tabela 3. Estado Civil dos portadores de Retocolite Ulcerativa em tratamento no HU - Piauí, Outubro 2004/ Julho 2016.

Estado civil	n	%
Ignorado	15	6,82
Solteiro	74	33,64
Viúvo	10	4,54
Casado	114	51,82
Separado	7	3,18
Total	220	100,00

Fonte: Prontuários do Hospital Universitário, UFPI.

A variável grau de instrução entre os portadores da RCU estudados foi bastante estratificado conforme Tabela 4, mostrando prevalência para os pacientes com ensino médio completo (32,73%), o que talvez possa ajudar a amenizar os efeitos dos sintomas característicos da doença através do melhor entendimento do problema.

Tabela 4. Grau de Instrução dos portadores de Retocolite Ulcerativa em tratamento no HU - Piauí, Outubro 2004/ Julho 2016.

Grau de instrução	n	%
Ignorado	01	0,45
Analfabeto	20	9,09
Ens. Fund. Inc.	54	24,56
Ens. Fund. Com	27	12,27
Ens. Med. Inc.	12	5,45
Ens. Méd. Com.	72	32,73
Ens. Sup. Inc.	13	5,91
Ens. Sup. Com.	21	9,54
Total	220	100,00

Fonte: Prontuários do Hospital Universitário, UFPI.

Com relação à raça mais encontrada entre os avaliados, a parda foi predominante (78,18%), seguida da raça branca (13,65%), negra (5,45%) e amarela (2,72%) como podemos observar na Tabela 5. Dados demonstrados por Souza et al. (2008) afirmam que a DII tem maior incidência em brancos e pardos e menor em amarelos e negros. Os dados encontrados estão de acordo com a literatura em geral. Apesar da nossa população ser muito miscigenada e o perfil demonstrou grande incidência em pacientes pardos.

Tabela 5. Raça dos portadores de Retocolite Ulcerativa em tratamento no HU - Piauí, Outubro 2004/ Julho 2016.

Raça	n	%
Branca	30	13,65
Parda	172	78,18
Negra	12	5,45
Amarela	6	2,72
Total	220	100,00

Fonte: Prontuários do Hospital Universitário, UFPI.

A naturalidade dos portadores de RCU se concentrou no Piauí (83,19%), como já esperado, sendo na capital Teresina um índice de 31,37% e em outros municípios piauienses 51,82%. Os pacientes maranhenses (12,73%) utilizam de maneira significativa o Sistema de Saúde do Estado do Piauí. Paciente de outros Estados da federação também fazem acompanhamento da doença no Piauí porém em um índice pequeno (Tabela 6).

Tabela 6. Naturalidade dos portadores de Retocolite Ulcerativa em tratamento no HU - Piauí, Outubro 2004/ Julho 2016.

Naturalidade	n	%	
Teresina	69	31,37	} 83,19%
Outros municípios do Piauí	114	51,82	
Maranhão	28	12,73	
Ceará	3	1,36	
Paraíba	3	1,36	
São Paulo	2	0,91	
Alagoas	1	0,45	
Total	220	100,00	

Fonte: Prontuários do Hospital Universitário, UFPI.

A variável tipo de ocupação entre os portadores da RCU estudados foi bastante estratificada conforme Tabela 7, mostrando que não há uma prevalência específica das profissões. No entanto, foi percebido no estudo que a maioria dos pacientes apresentavam ocupações com rendimentos financeiros baixos, tais como, ocupação doméstica (14,55%) e lavrador (8,18%). Foram encontrados 31 tipos diferentes de ocupações.

Tabela 7. Tipos de ocupações dos portadores de Retocolite Ulcerativa em tratamento no HU - Piauí, Outubro 2004/ Julho 2016.

Ocupação	n	%
Auxiliar administrativo	2	0,91
Costureira	2	0,91
Doméstica	32	14,55
Lavrador	18	8,18
Empresário	8	3,63
Mecânico	3	1,36
Professor	5	2,27
Servidor público	7	3,18
Técnico de computação	2	0,91
Técnico de enfermagem	2	0,91
Vendedor	4	1,82
Outras	20	9,10
Ignorado	115	52,27
Total	220	100,00

Fonte: Prontuários do Hospital Universitário, UFPI.

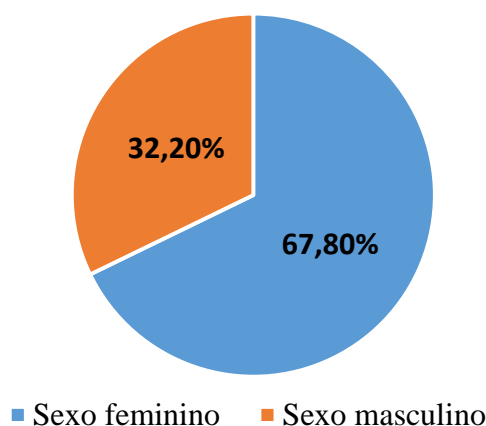
5.2 Reações Adversas aos Medicamentos utilizados na Retocolite Ulcerativa

Do total de 220 prontuários analisados 59 apresentaram reações adversas suspeitas atribuídas aos fármacos utilizados pelos pacientes durante o tratamento da RCU. Os fármacos suspeitos foram: mesalazina, azatioprina, prednisona, infliximabe, duloxetina, ferro elementar e clonazepam. No total foram computadas 128 suspeitas de RAM sendo 44 tipos diferentes de evento adverso.

De acordo com a Figura 3, podemos observar que 32,20% dos pacientes que apresentaram RAM são do sexo masculino e 67,80% são do sexo feminino. Segundo Rodrigues e Oliveira (2016) as RAMs são, muitas vezes, resultados finais da polifarmácia e estão associados a outros preditores, por exemplo a diferença de sexo. Alguns autores relatam maior ocorrência de reações adversas nas mulheres, devido a fatores como diferenças no peso corporal, níveis hormonais ou consumo de medicamentos, maior frequência às

consultas médicas e maior cumprimento/adesão às prescrições médicas (FONTELES et al, 2009). Os dados encontrado no estudo realizado estão de acordo com a literatura.

Figura 3. Percentual dos pacientes portadores de RCU que apresentaram RAM por gênero. Piauí, outubro 2004 / julho 2016.



Fonte: Prontuários do Hospital Universitário, UFPI.

Na pesquisa realizada foi atribuída ao fármaco Sulfassalazina (SSZ) a suspeita de uma única reação adversa a qual foi anemia ocorrida com um paciente portador de RCU. Esta reação foi considerada “Em agrupamento” pelo NOTIVISA-ANVISA.

De acordo com o protocolo de diretrizes terapêuticas (BRASIL, 2002) com o uso de SSZ mais raramente podem ocorrer diminuição do número dos glóbulos brancos no sangue, parada na produção de sangue pela medula óssea (anemia aplásica), anemia por destruição aumentada dos glóbulos vermelhos do sangue (anemia hemolítica).

A Tabela 8 mostra as reações adversas suspeitas atribuídas ao fármaco Mesalazina. Encontramos um total de 72 RAM para este fármaco, sendo que no momento 1 foi considerada “concluída” pelo NOTIVISA-ANVISA. Foram registrados 24 tipos diferentes de evento e sendo destaque as reações de artralgia / poliartralgia (23,61%) e as reações de dor epigástrica não relacionado a alimentação (27,8%).

Tabela 8. Reações Adversas suspeitas ao medicamento Mesalazina em portadores de Retocolite Ulcerativa. Piauí, Outubro 2004/ Julho 2016.

Reação Adversa	n	%
Alergia / Intolerância	1	1,38
Artralgia / Poliartralgia	17	23,61
Artrite reumatóide	1	1,38
Astenia	1	1,38
Azia	3	4,17
Cefaleia	4	5,66
Cólicas abdominais	3	4,17
Constipação	3	4,17
Diarreia agravada	1	1,38
Disfagia	1	1,38
Dispneia	1	1,38
Dor / desconforto retal	2	2,77
Dor em flanco	1	1,38
Dor epigástrica não relacionado a alimentação	20	27,80
Elevação das transaminases	2	2,77
Eructação	1	1,38
Flatulência	2	2,77
Hepatite tóxica	1	1,38
Hiporexia	1	1,38
Insônia	1	1,38
Náusea	1	1,38
Prurido	2	2,77
Regurgitação	1	1,38
Sensação de plenitude abdominal	1	1,38
Total	72	100,00

Fonte: Prontuários do Hospital Universitário, UFPI.

A Tabela 9 mostra as reações adversas suspeitas catalogadas para o fármaco azatioprina (AZA). Foram encontradas 36 reações suspeitas para este fármaco, sendo 1 consideradas

“concluídas” pelo NOTIVISA-ANVISA. Foram 17 tipos diferentes de reações destacando-se as reações de náusea / enjoo (11,11%) e as reações de dor epigástrica não relacionado a alimentação (22,23%).

Tabela 9. Reações Adversas suspeitas ao medicamento Azatioprina em portadores de Retocolite Ulcerativa. Piauí, Outubro 2004/ Julho 2016.

Reação Adversa	n	%
Alergia / Intolerância	3	8,34
Alopecia	2	5,57
Anemia	3	8,34
Artralgia / Poliartralgia	3	8,34
Cefaleia	2	5,57
Diarreia	1	2,77
Disfagia	1	2,77
Dor epigástrica não relacionado a alimentação	8	22,23
Elevação das transaminases	1	2,77
Erução	1	2,77
Herpes Zoster	1	2,77
Hiporexia	1	2,77
Leucopenia	1	2,77
Mal-estar geral	1	2,77
Náusea / enjoo	4	11,11
Regurgitação	1	2,77
Vômitos	2	5,57
Total	36	100,00

Fonte: Prontuários do Hospital Universitário, UFPI.

De acordo com Chaparro & Gisbert (2011), a ocorrência de reações adversas associadas com ao tratamento com tiopurina motiva descontinuação em até 15% dos pacientes. As mais frequentes reações são erupção cutânea, febre e dor nas articulações; pancreatite e hepatite podem também ser reações independentes da dose. Náusea é a reação dependente à dose mais

comum e mielossupressão é o efeito adverso potencialmente grave. 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 tiopurina metiltransferase (TPMT), assim como também efeitos idiossincráticos: náuseas, vômitos, pancreatite (1-3%), artralgias, febre e hepatotoxicidade (1%) (ÁLVAREZ et al, 2012). A infecção é um dos efeitos adversos indireto ao tratamento mais frequente com tiopurina. Além de infecções bacterianas, ocorre um aumento da incidência de infecções virais associadas com o tratamento com estas drogas (CURY; MOSS, 2011). Assim se explica o aparecimento do Herpes Zoster (2,77%).

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, BARBOSA, 2015). A elevação das transaminases ocorreu em 2,77% dos pacientes.

A Tabela 10 revela as reações adversas suspeitas atribuídas ao fármaco Prednisona. Foram encontradas 10 reações suspeitas para este fármaco sendo de 9 tipos diferentes. A dor epigástrica não relacionado a alimentação foi a reação que se sobressaiu (20%).

Tabela 10. Reações Adversas suspeitas ao medicamento prednisona em portadores de Retocolite Ulcerativa. Piauí, Outubro 2004/ Julho 2016.

Reação Adversa	n	%
Síndrome de Cushing	1	10
Osteoporose	1	10
Catarata	1	10
Edema articular	1	10
Dor epigástrica não relacionada a alimentação	2	20
Dor ocular	1	10
Olhos lacrimejando	1	10
Dormência localizada	1	10
Hematomas	1	10
Total	10	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. Isso pode desencadear uma série de outros efeitos adversos. Estes aparecem em 80% dos pacientes depois de dois anos de tratamento e desaparecem ao serem retirados os corticoides (TOSCANO et al, 2009).

A Tabela 11 descreve as reações adversas suspeitas com o uso do fármaco infliximabe (IFX). Foram encontradas 3 reações adversas para este fármaco, sendo que até o momento apenas 1 foi considerada pelo NOTIVISA-ANVISA como “concluída”. As reações adversas confirmadas foram: 1 reação alérgica ou de intolerância, 1 reação de lesão cutânea e 1 reação de cefaleia. O baixo número de reações adversas encontradas relacionadas ao IFX pode estar ligado ao pequeno número de pacientes fizeram o uso de fármacos imunobiológicos para o tratamento da RCU no HU-UFPI.

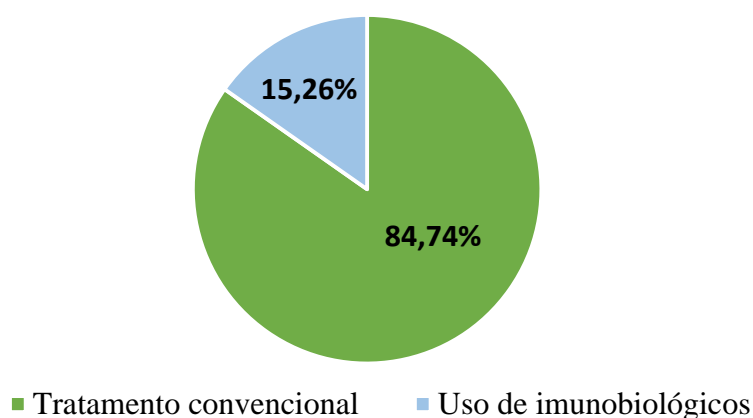
Tabela 11. Reações Adversas suspeitas ao medicamento Infliximabe em portadores de Retocolite Ulcerativa. Piauí, Outubro 2004/ Julho 2016.

Reação Adversa	n	%
Reação alérgica / Intolerância	1	33,33
Lesão cutânea	1	33,33
Cefaleia	1	33,33
Total	3	100,00

Fonte: Prontuários do Hospital Universitário, UFPI.

A Figura 4 apresenta a proporção de pacientes com RAM que fazem somente tratamento convencional da RCU (84,74%) e a percentagem de paciente que fazem uso também de imunobiológico (Infliximabe ou adalimumabe) (15,26%).

Figura 4. Tipo de tratamento utilizado pelos pacientes portadores de RCU que apresentaram RAM. Piauí, outubro 2004 / julho 2016.



Fonte: Prontuários do Hospital Universitário, UFPI.

Do total de pacientes que utilizaram tratamento medicamentoso, 9,55% utilizaram fármacos imunobiológicos, sendo que 8,18% utilizaram Infiximabe 1,37% fizeram o uso de adalimumabe (Tabela 12).

Tabela 12. Quantidade de pacientes portadores de Retocolite Ulcerativa em tratamento com fármacos convencional e imunobiológicos. Piauí, Outubro 2004/ Julho 2016.

Tratamento	n	%
Convencional	199	90,45
Imunobiológicos		
Infiximabe	18	8,18
Adalimumabe	3	1,37
		9,55%
Total	220	100,00

Fonte: Prontuários do Hospital Universitário, UFPI.

Em relação às possíveis reações adversas dos 59 prontuários com suspeita de RAM apenas 15,26% dos pacientes constavam o uso de tratamento com fármacos imunobiológicos, sendo que 13,56% utilizaram Infiximabe (IFX) e 1,7% fizeram uso de adalimumabe (ADA) (Tabela 13).

Tabela 13. Pacientes com suspeita de RAM em tratamento com fármacos convencionais e imunobiológicos portadores de Retocolite Ulcerativa. Piauí, Outubro 2004/ Julho 2016.

Tratamento		n	%
Convencional		50	84,74
Imunobiológicos	Infliximabe	8	13,56
	Adalimumabe	1	1,70
Total		59	100,00

} 15,26%

Fonte: Prontuários do Hospital Universitário, UFPI.

Em relação aos efeitos adversos relacionados com os anticorpos anti-TNF alfa, estes incluíram 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). “O uso de medicação prévia à infusão como anti-histamínicos, paracetamol e corticoides, pode prevenir as reações indesejadas. A infusão deve ser lenta, em pelo menos 2 horas ou mais, nos casos de pacientes com hipersensibilidade” (CARDOZO; SOBRADO, 2015). Esse protocolo pode ser uma alternativa para diminuir as RAM em pacientes que utilizam esses imunobiológicos.

No caso particular de terapias subcutâneas, são mais frequentes as reações no ponto de injeção (RPI) com tratamento anti-TNF. As reações urticariformes com prurido afetou 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 RPIs 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. Têm sido descritos 2 tipos de reações, segundo o momento do aparecimento: RPI de aparecimento cedo (1 ou 2 dias pós-administração) e RPI de aparecimento tardio (depois do quinto dia de administração). A diminuição da dose de anti-TNF α 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 (BARBOSA, 2015).

Na literatura existem alguns casos de pacientes em tratamento com agentes anti-TNF α 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. Nesse estudo existiu um episódio de herpes simples, prévio ao surto de EM. A imunossupressão associada à inibição de TNF- α 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 α resultou na reaparição de surtos de EM. É sugerido que o tratamento anti-viral específico para herpes simples durante o surto de EM ou o tratamento supressor, em caso de EM persistentes, poderiam controlar a clínica de EM. Existem mais de 20 casos descritos de alopecia areata (AA) desencadeados durante o tratamento com anti-TNF α . Dos fármacos anti-TNF α implicados, os anticorpos monoclonais (ADA e IFX) têm 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 14 mostra as reações adversas suspeitas catalogadas para outros fármacos utilizados concomitantemente ao tratamento convencional em portadores de RCU em tratamento no HU. Foram encontradas 6 reações suspeitas sendo 1 para o clonazepan, 3 para a duloxetina, 1 para o ferro elementar e 1 para a isoniazida. Dessas RAM 1 foi considerada “concluída” pelo NOTIVISA-ANVISA.

Tabela 14. Reações Adversas suspeitas relacionadas a outros medicamentos utilizados concomitantemente ao tratamento convencional em portadores de Retocolite Ulcerativa. Piauí, Outubro 2004/ Julho 2016.

Medicamento	RAM	n	%
Clonazepam (Rivotril)	Leucopenia	1	16,66
Duloxetina (Velija)	Fezes sanguinolentas	1	16,66
	Vertigem	1	16,66
	Queda da pressão arterial sanguínea	1	16,66
Ferro elementar (Neutrofer)	Vômitos	1	16,66
Isoniazida	Hepatite tóxica	1	16,66
	Total	6	100,00

Fonte: Prontuários do Hospital Universitário, UFPI.

A prescrição inapropriada, o uso indevido de medicamentos, o excesso de medicamentos, medicamentos adicionais para tratar os efeitos colaterais e relações da equipe-paciente deficitárias podem aumentar as chances de ocorrências de interações medicamentosas (IM) e RAM. Ao combinar os conhecimentos e habilidades da equipe multiprofissional, um plano abrangente e ajustes da dosagem podem ser desenvolvidas para melhorar a terapia farmacológica, ao mesmo tempo que os riscos de IM e RAM se reduzem. Além disso, segmentos farmacoterapêuticos devem ser realizados para melhorar o hábito da prescrição racional. Assim, o risco potencial de IM e RAM podem ser geridos pelos profissionais através de prescrições adequadas, monitoramento e educação do paciente na continuidade dos cuidados (RODRIGUES & OLIVEIRA, 2016).

A tabela 15 reflete a análise feita até o momento pelo NOTIVISA-ANVISA a partir de 79 notificações feitas no sistema, onde apenas 2 notificações estão com status de “enviada”, significando que estão em análise; 74 notificações avaliadas “em agrupamento”, o que significa que as mesmas, em princípio, não necessitam de investigação num primeiro momento; 3 notificações foram “concluídas”, o que significa dizer que foram analisadas como reações adversas ao tratamento farmacológico da RCU.

Tabela 15. Status das Reações Adversas suspeitas notificadas ao NOTIVISA-ANVISA em portadores de Retocolite Ulcerativa. Piauí, Outubro/ 2004 a Julho/ 2016.

Status	n	%
Enviadas	2	2,53
Em agrupamento	74	93,67
Concluídas	3	3,80
Total	79	100,00

Fonte: NOTIVISA-ANVISA, 2016

5.3 Avaliação feita pelo NOTIVISA-ANVISA das Reações Adversas suspeitas aos medicamentos utilizados na Retocolite Ulcerativa

Até o momento, os avaliadores do Sistema NOTIVISA-ANVISA julgaram como reações adversas a medicamentos (RAM) um total de 3 notificações deste trabalho. Para estas, foram feitas avaliações pelos técnicos da ANVISA sendo os resultados apresentados a seguir.

A discussão técnica da ANVISA quanto a avaliação da notificação descrita na Tabela 16 foi que a reações notificadas constipação e a poliartralgia estão descritas para a mesalazina (bula consultada: Mesacol / Takeda Pharma Ltda.). Foi utilizado também o bulário eletrônico da ANVISA nesta análise.

Tabela 16. Avaliação da suspeita das reações adversas constipação e poliartralgia ao medicamento Mesalazina.

	Avaliação
Evento descrito na literatura	Sim
Parecer causal pelo avaliador	Possível
Medicamentos concomitantes	Ignorada
Reportável para Uppsala	Sim
Gravidade segundo parecer	Grave com efeitos clinicamente importantes
Relação temporal	Plausível
Classificação final do Evento	Reação Adversa a medicamento tipo A

Fonte: NOTIVISA-ANVISA, 2016

A discussão técnica da ANVISA quanto à avaliação da notificação descrita na Tabela 17 foi que a "depressão da função da medula óssea, mais frequentemente expressa como leucopenia" está descrita para a AZA (bula consultada: Imuran / Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda.). A leucopenia também está descrita para a mesalazina (bula consultada: Mesacol / Takeda Pharma Ltda.), medicamento classificado como concomitante. Favorece a suspeita em relação à AZA, contudo, há diminuição da leucopenia, de acordo com a descrição do evento, após a suspensão desse medicamento.

Tabela 17. Avaliação da suspeita da reação adversa leucopenia ao medicamento Azatioprina.

	Avaliação
Evento descrito na literatura	Sim
Parecer causal pelo avaliador	Provável
Medicamentos concomitantes	Mesalazina
Reportável para Uppsala	Sim
Gravidade segundo parecer	Grave com efeitos clinicamente importantes
Relação temporal	Plausível
Classificação final do Evento	Reação Adversa a medicamento tipo A

Fonte: NOTIVISA-ANVISA, 2016

A discussão técnica da ANVISA quanto à avaliação da notificação descrita na Tabela 18 foi que a leucopenia está descrita para o clonazepam (bula consultada: Rivotril / Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.). A reação notificada também está descrita para o infliximabe (bula consultada: Remicade / Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.) e para a mesalazina (bula consultada: Mesacol / Takeda Pharma Ltda.), medicamentos classificados como concomitantes. Favorece a suspeita em relação ao clonazepam, contudo, a melhora da leucopenia, de acordo com a descrição do evento, após a redução gradual da dose desse medicamento.

Tabela 18. Avaliação da suspeita da reação adversa leucopenia ao medicamento Clonazepam.

	Avaliação
Evento descrito na literatura	Sim
Parecer causal pelo avaliador	Provável
Medicamentos concomitantes	Mesalazina e Infliximabe
Reportável para Uppsala	Sim
Gravidade segundo parecer	Grave com efeitos clinicamente importantes
Relação temporal	Plausível
Classificação final do Evento	Reação Adversa a medicamento tipo A

Fonte: NOTIVISA-ANVISA, 2016

Desta maneira, a NOTIVISA-ANVISA fornece informações que ajudam a sociedade a tornar-se consciente dos riscos de utilização dos medicamentos e por sua vez promovendo o uso racional, uma vez que, de acordo com a OMS a disponibilidade de informações avaliadas e qualificadas sobre medicamentos melhora os padrões de uso e reduz a frequência das reações adversas.

6 CONCLUSÃO

- O perfil dos pacientes foi de indivíduos sem prevalência de gênero, a maioria com etnia parda, com variados graus de escolaridade e diferentes tipos de profissões;
- Maior número de pacientes com ensino médio completo e estado civil casado;
- Usuários oriundos de Teresina ou outros municípios piauienses, sem prevalência de determinada comorbidades;
- A maioria das notificações foram avaliadas pela ANVISA (77) e 2 ainda estão em análise;
- Foi observado que o nem o gênero e nem o uso dos imunobiológicos influenciam a probabilidade de ocorrência de RAM;
- Das notificações realizadas e concluídas até o momento pela ANVISA todas foram consideradas tipo A, graves e provocaram efeitos adversos clinicamente importantes aos pacientes e estão presentes nas bulas;
- O trabalho trouxe um melhor entendimento sobre o perfil dos pacientes, sobre o tratamento medicamentoso e sobre as reações adversas atribuídas aos medicamentos em uso.
- O arsenal terapêutico das DII tem melhorado nos últimos anos com expectativas de alcançar medicamentos de uso oral com efeitos colaterais mínimos.

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.
- ANANTHAKRISHNAN, A.N; MCGINLEY, E.L; BINION, D.G. **Excess hospitalization burden associated with *Clostridium difficile* in patients with inflammatory bowel disease.** v. 57, p. 205-210, 2010.
- APARÍCIO, A. S. **Doença Inflamatória Intestinal: Manutenção Clínica e Novos Tratamentos.** Covilhã, 2013.
- BARBOSA, G. S. O; Farmacovigilância na Doença de Crohn. 2006. 100f. Dissertação de Mestrado - Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas - **Universidade Federal do Piauí**, Teresina, 2015.
- BARROS, P. A .C.; SILVA, A. M.R.; NETO, M. L. The epidemiological profile of inflammatory bowel disease patients on biologic therapy at a public hospital in Alagoas. **Journal of Coloproctology**. v. 34, p:131-135, 2014.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. **Protocolo Clínico Diretrizes Terapêuticas da Doença de Crohn.** Brasília: Ministério da Saúde, 2014a.
- 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 Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – 3. ed. – Brasília: **Ministério da Saúde**, 2014b.
- BRASIL. Secretaria de Assistência à Saúde/ Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento de Retocolite Ulcerativa. Portaria 861/02, 12 de novembro de 2002. **DOU**, Brasília, n.214, seção I, p.87-89, 2002.
- CAPUCHO, H. C. Farmacovigilância Hospitalar: Processos Investigativos em Farmacovigilância. **Revista Pharmacia Brasileira** - Setembro/ Outubro, p.1-12, 2008.
- CARDOZO, W. S.; SOBRADO, C. W. **Doenças Inflamatória Intestinal.** 2. Ed. Barueri, SP: Manole, 2015.
- CATAPANI, W. R. Doença Inflamatória Intestinal. **Biblioteca de Ciências Médicas**, p.1-17, 2010.

CHAPARRO, M.; GISBERT, J.; P. Retos en el tratamiento de la colitis ulcerosa: innovación y futuro - Papel de los fármacos tiopurínicos en la colitis ulcerosa. **Gastroenterología y Hepatología**. v. 34 (Supl 3), p.30-35, 2011.

COELHO, H.L.; ARRAIS, P.S.D.; GOMES, A.P.; **Sistema de farmacovigilância do Ceará: um ano de experiência**. Cadernos de Saúde Pública, v.15, n.3, p.631-640, 1999.

CONRAD, K.; ROGGENBUCK, D.; LAASS, M. W. Diagnosis and classification of ulcerative colitis. **Autoimmunity Reviews**, v. 13, n. 4-5, p. 463–466, 2014.

CORMAN, M. L. **Colon and rectal surgery**. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 5.ed, 1743 p, 2005.

CURY, DÍDIA BISMARA; MOSS, ALAN COLM. **Doenças inflamatórias intestinais: retocolite ulcerative e doença de Chron**. Rio de Janeiro: Rubio, 2011.

DEWULF, N.L.S. **Contribuição da atenção farmacêutica ao tratamento de pacientes com doenças inflamatórias intestinais**. Ribeirão Preto, 2010. Dissertação (Mestrado) 147p – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

FERNANDES, L. L.; OLIVEIRA, A. A. G.; EVANGELISTA, A.T.; OLIVEIRA, S. M.; FERNANDES, M. S. J.; FERNÁNDEZ, H. L., MOREIRA, V. C. Reações Adversas a Antimicrobianos nos serviços de medicina e ortopedia. Hospital Josina Machel, 2014. **Rev Port Farmacoter**; v.7, p.208-213, 2015.

FERRAZ, F. B. Panorama Geral Sobre Doenças Inflamatórias Intestinais: Imunidade e Suscetibilidade da Doença de Crohn e Colite Ulcerativa. **J Health Sci**. v.18, n.2, p.139-143, 2016.

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.

FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. 678 p. GHOSH, S; SHAND, A; FERGUNSON, A. **Ulcerative colitis**. BMJ Journals, v. 320, n.11, p.19-23, 2000.

GOUVEIA M. S.; JACQUES, F. O.; Retocolite ulcerativa idiopática e o tratamento com ácido 5-aminosalicílico. **Uningá review**. n.4. p.6-16, 2010.

GUIMARÃES, L.P.M; YOSHIDA, E.M.P; **Doença de Crohn e retocolite ulcerativa inespecífica: alexitimia e adaptação.** Pontifícia Universidade Católica de Campinas. Psicologia: Teoria e Prática, v. 10, p: 52 - 63, 2008.

HO, G. T.; LEES, C.; SATSANGI, J. Ulcerative colitis. **Medicine**, v.39, n.4, p.224–228, 2011.

ISSA, M; VIJAYAPAL, A; GRAHAM, M.B. **Impact of *Clostridium difficile* on inflammatory bowel disease.** Clin Gastroenterol Hepatol, v. 5, p:345–351, 2007.

LANNA, C. C. D. et al. **Manifestações articulares em pacientes com doença de Crohn e retocolite ulcerativa.** Revista Brasileira de Reumatologia, São Paulo, v. 46, sup.1, p. 45-51, 2006.

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.

LOPES, S.; et al. Megacólon tóxico -experiência de um serviço de gastroenterologia. **Revista portuguesa de coloproctologia.** p.10-16, 2009.

MAHMUD, S. D. P. Farmacovigilância na prática clínica: impacto sobre reações adversas e custos hospitalares. 2006. 98 f. Dissertação (Mestrado em 90 Epidemiologia) – Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Faculdade de Medicina - **Universidade Federal do Rio Grande do Sul**, Porto Alegre, 2006.

MALDAUN, D. Análise Qualitativa dos Aspectos Emocionais e Vivenciais de Pacientes Idosos Portadores de Retocolite Ulcerativa Inespecífica em Atendimento Ambulatorial. Dissertação de Mestrado. **Universidade Estadual de Campinas.** Campinas, 2006.

MARANHÃO, D.D.A.; VIEIRA, A.; CAMPOS, T. Características e diagnóstico diferencial das doenças inflamatórias intestinais . **Jornal Brasileiro de Medicina.** v.103, n.1, p.11-13, 2015.

MASCHIO DE, T. A.; DA CRUZ FURINI, A. A.; ATIQUÉ, T. S. C.; DI DONE, P.; MACHADO, R. L. D.; DE GODOY, M. F. Análise de potenciais interações medicamentosas e reações adversas a anti-inflamatórios não esteroides em idosos. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 19, n. 3, julho-setiembre. Rio de Janeiro, 2016.

NISS, J.H.; BRAND, S.; GU, X. et al. CX3CR1-mediated dendritic cell access to the intestinal lumen and bacterial clearance. **Science.** v.307, p.254–58, 2005.

NOBLAT, A.C.B.; NOBLAT, L.A.C.B.; TOLEDO, L.A.K.; SANTOS, P.M.; OLIVEIRA, M.G.G.; TANAJURA, G.M.; SPINOLA, S.U.; ALMEIDA, J.R.M. **Prevalência de admissão hospitalar por reação adversa a medicamentos em Salvador, BA.** Revista Associação Médica Brasileira; v. 57, n. 1, p. 42-45, 2011.

ORDÁS, I. et al. Ulcerative colitis. **The Lancet**, v.380, n.9853, p.1606–1619, 2012.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **A importância da Farmacovigilância**, Monitorização da Segurança dos Medicamentos; Brasília – DF; Organização Pan-Americana da Saúde, p. 09-12, 2005.

PARENTE, J. M. L.; COY, C. S. R.; CAMPELO, V.; PARENTE, M. P. P. D.; COSTA, L. A.; SILVA, R. M.; STEPHAN, C.; ZEITUNE, J. M. R. Doença inflamatória intestinal em uma região do nordeste do Brasil. **World Journal of Gastroenterology**. v.21, n.4, p.1197-1206, 2015.

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.

PEREIRA, G. J. Reações adversas a medicamentos. In: BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Formulário terapêutico nacional 2010**: Rename 2010. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. 1135 p. Série B: Textos Básicos de Saúde.

POLA, S; PATEL, D; RAMAMOORTHY, S; MCLEMORE, E; FAHMY, M; NIEVES, J. V; CHANG, J. T; EVANS, E; DOCHERTY, M; TALAMINI, M; SANDBORN, W. J. **Strategies for the Care of Adults Hospitalized for Active Ulcerative Colitis**. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. v. 10, n. 12, p. 1315–1325, 2012.

QUILICI, F.A; MISZPUTEN, S. J. **Guia prático: doença inflamatória intestinal**. Rio de Janeiro: Elsevier. 2007.

RESENDE, L. S. O.; Fatores de risco associados às reações adversas a medicamentos antituberculose: uma revisão sistemática, 2013. Centro de Ciências da Saúde. Dissertação (mestrado) – **Universidade Federal do Espírito Santo**, 2013.

RISSATO, M. de A. R.; ROMANO-LIEBER, N. S.; LIEBER, R. R. Terminologia de incidentes com medicamentos no contexto hospitalar. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 9, p. 1965-1975, set. 2008.

RODRIGUES, M. C. S; OLIVEIRA, C. Drug-drug interactions and adverse drug reactions in polypharmacy among older adults: an integrative review. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**. v. 24, 2016.

ROSA, J. R.; JÚNIOR, J. F. S.; ROSA, M. I.; Perfil epidemiológico de portadores de doença inflamatória intestinal. **Arquivos Catarinenses de Medicina**. abr-jun; 43(2): 53-58, 2014.

ROWE, W.A. Inflammatory bowel disease. **Medscape**. v.22, 2011.

SANTOS, L. A. A.; DORNA, M. S.; VULCANO, D.S.B.; AUGUSTI, L.; FRANZONI, L.C.; GONDO, F. F.; ROMEIRO, F.G.; SASSAKI, L.Y. Terapia nutricional nas doenças inflamatórias intestinais: artigo de revisão. **Nutrire**. v.40, n.3, p.383-396, 2015.

SILVA, A. P. F.; MELO, M. R. J. Biomarcadores fecais úteis nas doenças inflamatórias intestinais: revisão sistemática. **Revista Arquivos de Ciências da Saúde**. v.23, p.16-20, 2016.

SILVA, B. C. et al. Epidemiology, demographic characteristics and prognostic predictors of ulcerative colitis. **World Journal of Gastroenterology**, v.20, p.9458-9467, 2014.

SILVA, L. R.; SANTANA, G. O. Repercussões nutricionais em crianças e adolescentes na presença de doenças inflamatórias intestinais. **Revista paulista de pediatria**. v.32, n.4, p. 403–411, 2014.

SILVA, Y. O. M.; LIMA, M. G. Incidence of hospitalizations due to adverse drug events in Minas Gerais, Brazil. **Rev. Scientia Medica**. 27(1):ID24936, 2017.

SOBCZAK, M.; FABISIAK, A.; MURAWSKA, N.; WESOŁOWSKA, E.; WIERZBICKA, P.; WLAZŁOWSKI, M.; WOJCICKOWSKA, M.; ZATORSKI, H.; ZWOLIN'SKA, M.; FICHNA, J.; **Current overview of extrinsic and intrinsic factors in etiology and progression of inflammatory bowel diseases**. *Pharmacological Reports*, v. 66, p. 766–775, 2014.

TEIXEIRA, F. V.; HOSNE, R. S.; SOBRADO, C. W. **Management of ulcerative colitis: a clinical update**. *Journal of coloproctol*. v. 3, n. 5, p. 230–237, 2015.

THORWALD, J. **O segredo dos médicos antigos** – São Paulo, Melhoramentos, 1962.

TRAVIS, S.P.L.; STANGE, E.F.; LÉMANN, M.; ORESLAND, T.; BEMELMAN, W.A.; CHOWERS, Y.; COLOMBEL, J.F.; D'HAENS, G.; GHOSH, S.; MARTEAU, P.; KRUIS, W.; MCC. MORTENSEN, N.J.; PENNINCKX, F.; GASSULL, M. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 2, p. 24-62, 2008.

VICTORIA, C. R.; SASSAK, L. Y.; NUNES, H. R. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of São Paulo State, Brazil. **Arq Gastroenterol**. v. 46, p.20-25, 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. A practical handbook on the pharmacovigilance of medicines used in the treatment of tuberculosis: enhancing the safety of the TB patient. Geneva: WHO, 124p., 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. The importance of pharmacovilance: safety monitoring of medicinal products. Geneva: WHO, 52p., 2002.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. The Uppsala Monitoring Centre. Programm of international drug monitoring. 2013. Disponível em: <<http://www.who-umc.org/>>. Acesso em: 07 jan. 2016.

ZALTMAN, C. **Doença inflamatória intestinal: qual a relevância da doença no Brasil?** *Cadernos de Saúde Pública*. v. 23, n. 5, p. 992-993, 2007.

APÊNDICE 1



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ
CAMPUS MINISTRO PETRÔNIO PORTELLA
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
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 de Retocolite Ulcerativa

Pesquisador responsável: Luciano da Silva Lopes

Instituição/Departamento: Centro de Ciências da Saúde/Campus Ministro Petrônio Portela/Hospital Universitário.

Telefone para contato: 86-999279329 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 de retocolite ulcerativa 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 inexistem pesquisas 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 alguns referências, há alguns tempo denominados 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.

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 2016.

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

3. ANAMNESE MEDICAMENTOSA

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

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:		

ANEXO 1

Termo de Consentimento Informado

Sulfasalazina, Mesalazina, Hidrocortisona, Prednisona, Azatioprina, 6-Mercaptopurina, Ciclosporina

Eu, _____ (nome do(a) paciente), abaixo identificado(a) e firmado(a), declaro ter sido informado(a) claramente sobre todas as indicações, contra-indicações, principais efeitos colaterais e riscos relacionados ao uso de sulfasalazina, mesalazina, hidrocortisona, prednisona, azatioprina, 6-mercaptopurina e ciclosporina para o tratamento da retocolite ulcerativa.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso o tratamento seja interrompido.

Os termos médicos foram explicados e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Expresso também minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos por eventuais efeitos indesejáveis decorrentes.

Assim, declaro que:

Fui claramente informado(a) de que o medicamento pode trazer os seguintes benefícios:

- melhora dos sintomas nos casos com inflamação ativa;
- aumento do tempo sem sintomas, após melhora com medicamentos.

Fui também claramente informado(a) a respeito dos potenciais efeitos colaterais, contra-indicações e riscos:

- medicamentos estão contra-indicados em casos de hipersensibilidade (alergia) conhecida ao fármaco ou componentes da fórmula;

- medicamentos classificados na gestação como:

- categoria B (estudos em animais não mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos; risco para o bebê muito improvável): sulfasalazina e mesalazina;

- categoria C (estudos em animais mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos; o risco para o bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos): hidrocortisona, prednisona e ciclosporina;

- categoria D (há evidências de riscos ao feto, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos): azatioprina e 6-mercaptopurina.

- em relação à amamentação:

- sulfasalazina: podem passar no leite pequenas quantidades o medicamento, podendo causar no bebê, raramente, anemias hemolíticas (em recém-nascidos com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase) e hiperbilirrubinemia;

- mesalazina: podem passar no leite pequenas quantidades do medicamento;

- hidrocortisona/prednisona: em doses altas podem passar para o leite pequenas quantidades dos medicamentos, sendo contra-indicada a amamentação;

- azatioprina/6-mercaptopurina: mulheres que tomam o medicamento não devem amamentar.

- os efeitos colaterais já relatados para os medicamentos são:

Sulfasalazina: dores de cabeça, reações alérgicas (dores articulares, febre, coceira, erupção cutânea), sensibilidade aumentada aos raios solares, dores abdominais, náuseas, vômitos, perda de apetite, diarreia. Mais raramente podem ocorrer diminuição do número dos glóbulos brancos no sangue, parada na produção de sangue pela medula óssea (anemia aplásica), anemia por destruição aumentada dos glóbulos vermelhos do sangue (anemia hemolítica), diminuição no número de plaquetas no sangue (aumenta os riscos de sangramento), piora nos sintomas da retocolite ulcerativa, hepatite, falta de ar associada a tosse e febre (pneumonite intersticial), dor articular, dificuldade para engolir, cansaço associado à formação de bolhas e com 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);

Mesalazina: dores de cabeça, reações alérgicas (dores articulares, febre, coceira, erupção cutânea), sensibilidade aumentada aos raios solares, perda de cabelo, dores abdominais, náuseas, vômitos, perda de apetite, diarreia, diarreia com sangue, tonturas, rinite, cansaço ou fraqueza. Mais raramente podem ocorrer hepatite medicamentosa, pancreatite e pericardite. Pode ocorrer dor e irritação anal com o uso de supositório e enema;

Hidrocortisona e prednisona: insônia, nervosismo, vertigem, convulsões, psicose, pseudo-tumor cerebral, dor de cabeça, delírio, alucinações, euforia, úlcera péptica, náuseas, vômitos, distensão abdominal, esofagite ulcerativa, pancreatite, hepatite, catarata, glaucoma, aumento da quantidade de pêlos no corpo, acne, atrofia de pele, hiperpigmentação, síndrome de Cushing, aumento do apetite, diabete melito, edema, supressão adrenal, supressão do crescimento, retenção de líquidos, parada da menstruação, dores articulares, sangramentos nasais, pressão alta, hipocalemia, alcalose, fraqueza muscular, osteoporose, fraturas e reações de hipersensibilidade. Estes medicamentos podem facilitar o estabelecimento ou agravar infecções virais, fúngicas e bacterianas. Estrongiloidíase invasiva também pode ocorrer nos usuários de prednisona com o parasita intestinal;

Azatioprina e mercaptopurina: os principais efeitos tóxicos incluem os sistemas hematológico e gastrointestinal. Anemia, diminuição das células brancas, vermelhas e plaquetas do sangue, náuseas, vômitos, diarréia, dor abdominal, fezes com sangue, toxicidade para o fígado, pancreatite, febre, calafrios, diminuição de apetite, vermelhidão de pele, perda de cabelo, aftas, dores articulares, retinopatia, falta de ar, pressão baixa, pneumonite e reações de hipersensibilidade. Estes medicamentos podem facilitar o estabelecimento ou agravar infecções virais, fúngicas e bacterianas. A azatioprina/6-mercaptopurina é causa de câncer em animais e provavelmente tenha o mesmo efeito na espécie humana;

Ciclosporina: o risco de infecções de várias etiologias e de alguns tipos de neoplasias (câncer) aumenta com o uso deste medicamento. As principais reações adversas incluem disfunção renal, tremores, aumento da quantidade de pêlos no corpo, pressão alta, hipertrofia gengival, aumento do colesterol e triglicerídios, formigamentos, dor no peito, infarto do miocárdio, batimentos rápidos do coração, convulsões, confusão, ansiedade, depressão, fraqueza, dores de cabeça, unhas e cabelos quebradiços, coceira, acne, náuseas, vômitos, perda de apetite, gastrite, úlcera péptica, soluços, inflamação na boca, dificuldade para engolir, hemorragias, inflamação do pâncreas, prisão de ventre, desconforto abdominal, síndrome hemolítico-urêmica, diminuição das células brancas do sangue, linfoma, calorões, hipercalemia, hipomagnesemia, hiperuricemia, toxicidade para os músculos, disfunção respiratória, sensibilidade aumentada à temperatura, reações alérgicas, toxicidade renal e hepática e ginecomastia;

- devido à toxicidade, interações medicamentosas, infecções oportunistas e dificuldade de acerto na dose, é fortemente aconselhável que a ciclosporina seja utilizada apenas em centros com experiência no seu uso. Pacientes que não melhorarem devem ser avaliados por uma equipe cirúrgica. Não existe benefício do uso de ciclosporina a longo prazo no tratamento da retocolite;
- estes medicamentos podem ter seu efeito modificado pelo uso concomitante de outros, podendo trazer prejuízos ao tratamento. Não utilizar nenhum outro medicamento sem o conhecimento do médico;
- o risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

Estou, da mesma forma, ciente de que pode haver necessidade de mudança das doses, assim como do tipo de medicamentos que farão parte do meu tratamento.

Estou ciente de que posso suspender o tratamento a qualquer momento, sem que este fato implique qualquer forma de constrangimento entre mim e meu médico, que se dispõe a continuar me tratando em quaisquer circunstâncias.

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

Declaro ter compreendido e concordado com todos os termos deste Consentimento Informado.

Assim, o faço por livre e espontânea vontade e por decisão conjunta, minha e de meu médico.

O meu tratamento constará do(s) seguinte(s) medicamento(s):

Sulfasalazina

Mesalazina

Hidrocortisona

Prednisona

Azatioprina

6-mercaptopurina

Ciclosporina

Paciente:

R.G. do paciente:

Sexo:

Idade do paciente:

Endereço:

Cidade: CEP: Telefone: ()

Responsável legal (quanto for o caso):

R.G do responsável legal:

Local:

Data:

Assinatura do paciente ou responsável:

Médico responsável:

CRM:

UF:

Endereço do consultório:

Cidade:

CEP:

Telefone: ()

Local:

Data:

Assinatura e carimbo do médico Data

Observações:

1. O preenchimento completo deste Termo e sua respectiva assinatura são imprescindíveis para o fornecimento do medicamento.
2. Este Termo será preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia responsável pela dispensação dos medicamentos e a outra será entregue ao paciente.

Anexo 2 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: MONITORIZAÇÃO DOS EFEITOS ADVERSOS AO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO EM PORTADORES DE RETOCOLITE ULCERATIVA

Pesquisador: HILRIS ROCHA E SILVA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 45383115.6.0000.5214

Instituição Proponente: FUNDACAO UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUI

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.115.789

Data da Relatoria: 26/06/2015

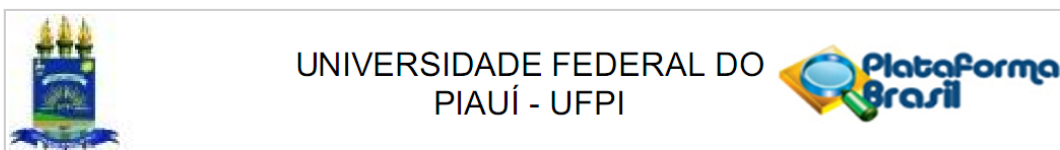
Apresentação do Projeto:

O projeto apresenta uma proposta de pesquisa de Mestrado intitulada: MONITORIZAÇÃO DOS EFEITOS ADVERSOS AO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO EM PORTADORES DE RETOCOLITE ULCERATIVA. Justifica a relevância da investigação devido a necessidade de monitoramento dos efeitos adversos ao tratamento de portadores de retocolite ulcerativa, visto que, além do risco para os portadores de retocolite ulcerativa, a ocorrência de reações adversas a medicamentos representa maiores custos para os hospitais, uma vez que os tratamentos farmacológicos convencionais e/ou com imunobiológicos podem ser substituídos por outros medicamentos. Pode ser ressaltado também, que esses portadores passam a ser classificados como hipersensíveis à classes farmacológicas disponíveis atualmente para o tratamento de retocolite ulcerativa, dificultando o acesso e o uso de fármacos mais eficazes, seguros e econômicos. Considerando, ainda, que a identificação das reações adversas e delineamento dos fatores de riscos ao tratamento farmacológico convencional e com imunobiológicos na população em estudo pode contribuir para a melhora do quadro clínico e para o aumento da adesão dos pacientes ao tratamento.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Endereço: Campus Universitário Ministro Petronio Portella - Pró-Reitoria de Pesquisa
Bairro: Ininga **CEP:** 64.049-550
UF: PI **Município:** TERESINA
Telefone: (86)3237-2332 **Fax:** (86)3237-2332 **E-mail:** cep.ufpi@ufpi.edu.br



Continuação do Parecer: 1.115.789

Avaliar o tratamento farmacológico convencional e com imunobiológicos prescritos a portadores de retocolite ulcerativa e a importância da farmacovigilância no Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí no município de Teresina, Piauí, tendo em vista a segurança de seu uso.

Objetivo Secundário:

Determinar a incidência de reações adversas (RAMs) ao tratamento farmacológico convencional e com imunobiológicos na população em estudo; Identificar os fatores de risco associados às RAMs durante o tratamento farmacológico convencional e com imunobiológicos no hospital em estudo; Descrever o perfil dessas reações, observando a gravidade e causalidade; E delinear o perfil da população exposta ao tratamento farmacológico convencional e com imunobiológicos e, em particular, os que apresentam reatividade.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

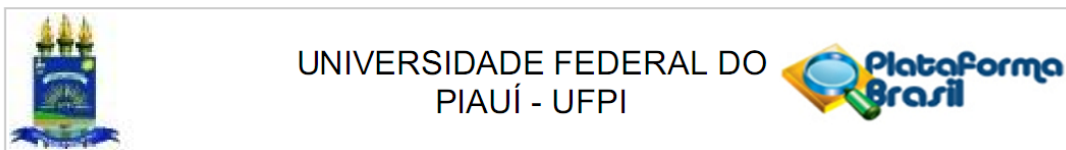
Riscos: "Inexiste pesquisa envolvendo seres humanos sem riscos. Os participantes após manifestar a vontade em integrar a pesquisa, livre e espontaneamente, após um rígido processo de esclarecimento assinarão o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). O responsável pela pesquisa pontuará todas as características relacionadas a mesma. A materialização da aceitação à pesquisa será concretizada pela assinatura do TCLE. Essa norma surgiu para que episódios de indignidade humana e de avanço científico a qualquer custo não viessem mais a ocorrer. 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, será realizado 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. 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.

Benefícios serão coletivos uma vez que os resultados da pesquisa produzirá um banco de dados para consultas e fornecimento de dados a outros Centros de Farmacovigilância do Brasil.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo observacional, descritivo, longitudinal, prospectivo (follow up), de

Endereço: Campus Universitário Ministro Petronio Portella - Pró-Reitoria de Pesquisa
Bairro: Ininga **CEP:** 64.049-550
UF: PI **Município:** TERESINA
Telefone: (86)3237-2332 **Fax:** (86)3237-2332 **E-mail:** cep.ufpi@ufpi.edu.br



Continuação do Parecer: 1.115.789

monitorização intensiva de portadoras de retocolite ulcerativa em uso do tratamento farmacológico convencional e/ou com imunobiológicos. A população será constituída de pacientes portadoras de retocolite ulcerativa atendidos no Hospital Universitário (HU) da Universidade Federal do Piauí no município de Teresina, Piauí (lôcus da investigação). A amostra será constituída por 50 pacientes portadores de retocolite ulcerativa independente do sexo e da faixa etária que iniciarem ou estiverem fazendo o uso de tratamento farmacológico convencional e/ou com imunobiológicos isoladamente ou em associação no serviço gastroenterologia do HU e que aceitem participar de forma voluntária durante o período do estudo. Define como critérios de inclusão serem pacientes portadores de retocolite ulcerativa em diferentes condições clínicas, de ambos os sexos, de diferentes faixas etárias, independente da raça e que estiverem fazendo o uso do tratamento farmacológico convencional e/ou com imunobiológicos de forma isolada ou em associação com outros agentes farmacológicos e como Critério de Exclusão: Pacientes que apresentarem hipersensibilidade ao agente farmacológico em investigação, que manifestarem reação cruzada a outros medicamentos, doentes que não seguirem o tratamento, bem como os pacientes que não aceitem participar de forma voluntária do estudo. Os dados serão coletados através do preenchimento da Ficha de Notificação de Suspeita de RAMs (em anexo) e procederá ao encaminhamento das mesmas ao Grupo de Estudos sobre Uso de Medicamentos (GEUM) da UFPI e preenchimento do formulário para o sistema NOTIVISA da Agência Nacional de Vigilância Sanitária; Serão realizados os estudos dos casos de suspeita de RAMs e sua classificação (COELHO et al., 1999). Será realizada a codificação dos medicamentos envolvidos, das reações adversas e das patologias. Na última fase do projeto, durante a terceira fase será criado e introduzido os dados coletados em um banco de dados, utilizando o programa estatístico Epi-info versão 6.0; Será feita também a determinação da incidência de RAMs ao tratamento farmacológico convencional e com imunobiológicos e os testes de hipótese, bem como a determinação dos fatores de risco que predisõem o aparecimento de RAMs ao tratamento farmacológico convencional e com imunobiológicos. Para as análises Estatísticas dos dados serão usados o teste estatístico ANOVA, para os dados que serão analisados de forma paramétrica, e os testes estatísticos X2 e Kruskal Wallis, para os dados que serão analisados de forma não paramétricas. Portanto, será testada a influência das variáveis estudadas na ocorrência de RAMs como o histórico do paciente, os medicamentos utilizados, faixa etária, resultados de exames laboratoriais, raça, frequência de recaídas. Os dados serão considerados significativos quando $p < 0.05$.

Endereço: Campus Universitário Ministro Petronio Portella - Pró-Reitoria de Pesquisa
Bairro: Ininga **CEP:** 64.049-550
UF: PI **Município:** TERESINA
Telefone: (86)3237-2332 **Fax:** (86)3237-2332 **E-mail:** cep.ufpi@ufpi.edu.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PIAUÍ - UFPI



Continuação do Parecer: 1.115.789

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A proposta apresenta os componentes básicos exigidos por uma pesquisa acadêmica, referencial teórico que dará sustentação ao estudo, bem como os aspectos éticos do estudo, cronograma e orçamento afirmando ser financiada com recursos próprios. Os objetivos estão coerentes com a proposta de estudo. O coordenador é docente da UFPI com experiência na temática evidenciada e se compromete cumprir os termos da Resolução CNS nº 466/12 - e zelar pela privacidade e confidencialidade dos dados.

Recomendações:

Sem recomendações

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O CEP-UFPI aguarda o envio dos relatórios parciais e final da pesquisa.

TERESINA, 19 de Junho de 2015

Assinado por:

**Adrianna de Alencar Setubal Santos
(Coordenador)**

Endereço: Campus Universitário Ministro Petronio Portella - Pró-Reitoria de Pesquisa
Bairro: Ininga **CEP:** 64.049-550
UF: PI **Município:** TERESINA
Telefone: (86)3237-2332 **Fax:** (86)3237-2332 **E-mail:** cep.ufpi@ufpi.edu.br