

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
CURSO DE FARMÁCIA

TATIANE DA SILVA ARAUJO

EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS A MEDICAMENTOS EM PACIENTES
SUBMETIDOS AO TRATAMENTO COM ANTI - FATOR DE NECROSE
TUMORAL

FORTALEZA

2012

TATIANE DA SILVA ARAUJO

EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS A MEDICAMENTOS EM PACIENTES
SUBMETIDOS AO TRATAMENTO COM ANTI – FATOR DE NECROSE TUMORAL
ALFA

Monografia apresentada à Coordenação do Curso de Farmácia, da Universidade Federal do Ceará, como requisito para a conclusão do curso de Farmácia e obtenção do título de Farmacêutico.

Orientadora: Profa. Dra. Aparecida Tiemi Nagao-Dias.

FORTALEZA

2012

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca de Ciências da Saúde

A692e Araújo, Tatiane da Silva
 Eventos adversos relacionados a medicamentos em pacientes submetidos ao tratamento com anti
 – fator de necrose tumoral alfa/ Tatiane da Silva Araújo. – 2012.
 48 f.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de
Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Curso de Farmácia, Fortaleza, 2012.

Orientação: Profa. Dra. Aparecida Tiemi Nagao-Dias.

1. Antagonistas do Fator de Necrose Tumoral 2. Doenças Inflamatórias Crônicas 3.
Preparações Farmacêutica-efeitos adversos I. Título.

CDD 615.1

TATIANE DA SILVA ARAUJO

EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS A MEDICAMENTOS EM PACIENTES
SUBMETIDOS AO TRATAMENTO COM ANTI – FATOR DE NECROSE TUMORAL
ALFA

Monografia apresentada à Coordenação do
Curso de Farmácia, da Universidade Federal
do Ceará, como requisito para a conclusão do
curso de Farmácia e obtenção do título de
Farmacêutico.

Aprovada em: ___/___/____.

BANCA EXAMINADORA

Profa.Dra. Aparecida Tiemi Nagao-Dias (Orientadora)

Universidade Federal do Ceará - UFC

Profa. Thereza Lúcia Prata de Almeida

Médica Dermatologista do HUWC

Ms. Luciana Mabel Ferreira Vasconcelos

Farmacêutica

A Deus, meus pais e irmãos. As
maiores riquezas da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por sempre conduzir e iluminar minha vida.

Aos meus pais, José Alfredo e Kátia Maria, por todo amor e dedicação, por estarem sempre ao meu lado, dando-me apoio e incentivo.

Aos meus irmãos, Taiane e Thiago, por sempre estarem presentes na minha vida compartilhando todos os momentos e me dando força quando mais precisei.

Aos meus avós por todo o apoio e confiança, em especial a minha avó Salete (*in memoriam*), que não pode participar desta fase da minha vida, mas seu amor, carinho e devoção a Deus estarão sempre em meu coração.

À Prof^ª. Aparecida, por toda a sua simplicidade, dedicação, paciência e ensinamentos, promovendo assim, meu crescimento pessoal e profissional.

Às minhas queridas amigas Débora Gonçalves, Karla Monise, Mayara Monteiro e Mirlayne Olga sempre presentes com palavras amigas e dispostas a ajudar quando mais precisei.

Aos meus amigos Adriano Monteiro, Dalmare Anderson, Eric de Castro, John Robson e Thiago César, por todos os momentos compartilhados e sincera amizade.

Aos meus colegas de turma, por todos os momentos de convivência e crescimento juntos.

Às minhas companheiras de pesquisa no Laboratório de Imunologia: Fabrícia Martins e Luciana Mabel, com quem aprendi muito profissionalmente e tenho um carinho imenso.

Aos companheiros de Laboratório pelo incentivo: Milena, Evandro, Natalia, Thially, João Carlos, Paula Brito, Sílvio Cesar, Paulo Germano e Raphael de Oliveira.

Aos professores da graduação: Prof^ª. Alice Martins, Prof^ª. Fátima, Prof^ª. Francisca, Prof^ª. Nirla, Prof. Said e Prof^ª. Renata, profissionais excepcionais e também pessoas maravilhosas, com os quais tive a honra de aprender bastante.

Aos amigos de sempre: Aline, Anarda, Diego, Evander, Larissa, Marcela, Mayanne e Ronyere.

À Farmacêutica Eudiana do Vale por sua colaboração na realização desse trabalho.

RESUMO

Os imunobiológicos possuem alvos específicos na regulação da resposta imune, podendo assim, controlar os sintomas e a progressão das doenças auto-imunes. Eles podem agir como receptores solúveis que se ligam ao TNF, bloqueando seus efeitos em células-alvo, bem como através de proteínas recombinantes análogas que mimetizam o efeito da citocina original. A terapêutica com medicamentos antagonistas do TNF é utilizada no tratamento de doenças inflamatórias crônicas, tais como artrite reumatoide, artrite reumatoide juvenil, psoríase, artrite psoriática, espondilite anquilosante e doença de Crohn. Apesar de seus efeitos benéficos, os medicamentos podem estar implicados com eventos adversos. O presente estudo teve como objetivo investigar a ocorrência de eventos adversos em pacientes com doenças inflamatórias crônicas, submetidos ao tratamento com anti-TNF em um hospital terciário. Foram avaliados 204 prontuários referentes ao período de 2010 a 2011, sendo encontrados 139 eventos adversos a medicamentos em 87 pacientes (42,6%). Entre os pacientes que apresentaram eventos adversos, houve predominância do sexo feminino (64,4%) e a faixa etária mais acometida foi de 21 a 55 anos. Os eventos adversos decorreram de reações adversas (74%), ineficácia terapêutica (14%), reações durante infusão endovenosa (8%) e reações no local da aplicação subcutânea (4%). Entre os casos em que houve ineficácia terapêutica, 8 estavam em uso de infliximabe, 7 em uso de etanercepte e 5, em uso de adalimumabe. Houve suspensão do tratamento em todos os casos. Entre as reações adversas (103), 19 manifestações clínicas levaram à suspensão total do tratamento. As demais manifestações levaram ao adiamento temporário do tratamento até a resolução do evento adverso e/ou foram empregados o uso de anti-histamínicos e outros antídotos. As manifestações clínicas mais presentes nas reações adversas a fármacos anti-TNF foram infecções do trato respiratório superior, infecção do trato urinário e alterações hepáticas. Outras manifestações como infecções cutâneas, alterações gastrointestinais e hematológicas, infecções mais graves como pneumonia, herpes zoster, tuberculose ocorreram em menor frequência. Essa pesquisa mostra a necessidade de que se exerça a farmacovigilância de forma mais efetiva em pacientes que são submetidos ao tratamento com anti-TNF, devido à possibilidade de alto risco deles apresentarem algum evento adverso. Em projetos futuros, há necessidade que se realize estudos de coorte, aumentando a probabilidade de se ter uma avaliação mais completa de cada paciente.

Palavras-Chave: Antagonistas do Fator de Necrose Tumoral. Doenças inflamatórias crônicas. Eventos adversos a medicamentos.

ABSTRACT

Immunobiological agents are targeted to the regulation of the immune response, and for this reason, they may control symptoms and progression of autoimmune diseases. They can act as soluble receptors that bind to TNF, blocking effects on target cells, also as recombinant proteins that mimic the effect of the original cytokine. TNF antagonists are drugs used to treat chronic inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis, juvenile rheumatoid arthritis, psoriasis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis and Crohn's disease. Despite their beneficial effects, these drugs may be implicated in adverse events. The present study aimed to investigate the occurrence of adverse events in patients with chronic inflammatory diseases, undergoing treatment with anti-TNF therapy in a tertiary hospital. We evaluated 204 charts in the period 2010 to 2011, and found 139 adverse drug events in 87 (42.6%) patients. Patients who had adverse events were predominantly female (64.4%) and the most affected age group was 21-55 years. Adverse events were the result of adverse reactions (74%), ineffective treatment (14%), reactions during intravenous infusion (8%), reactions at the site of subcutaneous administration (4%). Among the cases where treatment was ineffective, 8 were under treatment with infliximab, 7 under use of etanercept and 5, adalimumab use. It was necessary to have discontinuation of treatment in all cases. Among the adverse reactions (103), some clinical manifestations (n = 19) led to the suspension of treatment. The other events led to the temporary postponement of treatment until resolution of the clinical manifestation and / or were employed the use of antihistamines and other antidotes. The clinical features present in adverse reactions to anti-TNF were upper respiratory tract infections, urinary tract infection and liver abnormalities. Other manifestations such as skin infections, gastrointestinal and hematological alterations, more serious infections such as pneumonia, herpes zoster, tuberculosis also occurred in a lower frequency. The present work shows pharmacovigilance be exercised effectively in patients who are undergoing treatment with anti-TNF, because of their high risk of suffering adverse events. In future projects, it is necessary to perform cohort studies, what it would allow to have a more complete evaluation of each patient.

Keywords: Tumor necrosis factor antagonists. Chronic inflammatory diseases. Adverse drug events.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Gráfico 1 - Número de Pacientes que apresentaram EAM, segundo a doença de base.....	32
Gráfico 2 - Distribuição dos pacientes que apresentaram eventos adversos a anti-TNF α , segundo sexo.....	33
Gráfico 3 - Distribuição dos pacientes avaliados e o número de pacientes que apresentaram EAM, segundo a faixa etária.....	34
Gráfico 4 - Tipos de eventos adversos a ocorridos durante tratamento de pacientes com anti-TNF α	35
Quadro 1 - Características dos imunobiológicos anti-TNF α mais comuns.....	20

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Doença de base dos pacientes que foram submetidos ao tratamento com anti-TNF α no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2011 no HUWC.....	31
Tabela 2 - Frequência de uso de anti-TNF α por pacientes no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2011 no HUWC.....	32
Tabela 3 - Manifestações clínicas nos pacientes que apresentaram evento adverso a anti-TNF α	36

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIJ Artrite Idiopática Juvenil

ANVISA Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AR Artrite Reumatóide

CEAF Componente Especializado da Assistência Farmacêutica

CMDE Componente de Medicamentos de Dispensação excepcional

DC Doença de Crohn

DMCD Drogas modificadoras do curso da doença

DNA Ácido Desoxirribonucleico

EAM Evento Adverso a Medicamento

FDA Food and Drug Administration

FR Fator Reumatóide

GM-CSF Fator Estimulador de Colônia Granulócito-macrófago

GM/MS Gabinete do Ministro /Ministério da Saúde

HGCC Hospital Geral Cesar Cals

HGF Hospital Geral de Fortaleza

HIAS Hospital Infantil Albert Sabin

HUWC Hospital Universitário Walter Cantídio

ICAM Molécula de adesão intracelular

IFN γ Interferon gama

IgG Imunoglobulina G

IL Interleucina

LFA Fator de ativação de linfócitos

MTX Metrotexato

NF- κ B Fator Nuclear kappa B

OMS Organização Mundial de Saúde

PAF Fator de Ativação Plaquetária

PCDT Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

RAM Reação Adversa a Medicamento

SAME Setor de Arquivos Médicos

SUS Sistema Único de Saúde

TNF α Fator de Necrose Tumoral alfa

TNF β Fator de Necrose Tumoral beta

VHS Velocidade de Hemossedimentação

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
1.1 Papel das citocinas.....	13
1.2 Fator de Necrose Tumoral alfa.....	14
1.2.1 Papel do TNF α nas patologias infecciosas.....	15
1.2.2 Efeitos deletérios do TNF α em patologias de caráter crônico.....	15
1.3 Doenças auto-imunes.....	15
1.3.1 Artrite Reumatóide.....	16
1.3.2 Psoríase.....	16
1.3.3 Doença de Cronh.....	18
1.3.4 Espondilíte Anquilosante.....	18
1.4 Antagonistas do TNF α	19
1.4.1 Etanercept.....	20
1.4.2 Infliximabe.....	21
1.4.3 Adalimumabe.....	21
1.5 Bloqueadores do TNF α : Medicamentos de Dispensação Excepcional.....	22
1.6 Farmacovigilância.....	23
1.7 Eventos Adversos.....	23
1.7.1 Eventos adversos dos antagonistas do fator de TNF α	24
2 JUSTIFICATIVA	26
3 OBJETIVOS	27

4 METODOLOGIA	28
5 RESULTADOS	31
6 DISCUSSÃO	37
7 CONCLUSÕES	40
REFERÊNCIAS	41
APENDICE	46
ANEXO	48

1 INTRODUÇÃO

Os agentes biológicos são proteínas recombinantes, criadas por engenharia genética, semelhantes a proteínas animais ou humanos, sendo susceptíveis à digestão no trato gastrointestinal. Apresentam tamanho molecular relativamente grande, sendo, por isso, administrados por via parenteral (subcutânea, intramuscular ou intravenosa) (AZULAY-ABULAFIA; FELIX 2009).

Os imunobiológicos são utilizados geralmente para controlar os sintomas e a progressão de doenças auto-imunes. A terapia com imunobiológicos é composta por quatro tipos de medicamentos, ou seja, anti-citocinas, anti-células B, inibidores de co-estimulação e anti-moléculas de adesão (SOUZA *et al.*, 2010).

Anti-citocinas podem atuar como receptores solúveis que se ligam a uma determinada citocina e bloqueiam seus efeitos nas células-alvo, bem como através de proteínas recombinantes análogas que mimetizam o efeito da citocina original (SOUZA *et al.* 2010). A primeira anti-citocina introduzida na prática clínica foi o Infliximabe, anticorpo monoclonal direcionado contra o fator de necrose tumoral (TNF) (SCHEINBERG, 2008).

1.1 Papel das citocinas

As citocinas são mediadores solúveis produzidas por diferentes células do sistema imune e representam um grupo heterogêneo de proteínas ou glicoproteínas (SARROUH, 2008). As principais fontes produtoras de citocinas são as células T, os macrófagos e as células dendríticas. Sua produção é desencadeada quando as células são ativadas por diferentes estímulos, como agentes infecciosos, tumores ou estresse. As citocinas atuam na comunicação entre as células, ou seja, na sinalização celular promovendo a indução ou regulação da resposta imune (BILATE, 2007).

Elas desempenham papel fundamental na regulação dos processos biológicos, tais como no crescimento e ativação celular, quimiotaxia, inflamação, imunidade, reparo tecidual, fibrose e morfogênese. A resposta imune pode ser avaliada de acordo com o perfil de citocinas secretadas pelos linfócitos CD4⁺. Assim, na resposta imune do tipo Th1 estão envolvidas as citocinas IL-2, TNF α e IFN- γ e na resposta imune do tipo Th2 há secreção de

IL-3, IL-4, IL-5 e IL-10. As células Th1 participam das reações de citotoxicidade, inflamação e estão envolvidas na defesa do hospedeiro contra doenças virais, microbianas e neoplásicas. As células tipo Th2 atuam principalmente na resposta imune humoral, induzindo produção de anticorpos na defesa do hospedeiro contra doenças parasitárias, bactérias extra-celulares e vírus, quando estes se encontram no meio extra-celular (ABBAS,2008).

De acordo com suas atividades biológicas, as citocinas são classificadas em: pró-inflamatórias, onde exercem função de destaque a IL-1, a IL-2, TNF e o IFN γ ; em doenças alérgicas e parasitoses, representadas por IL-4, IL-5 e IL-6; citocinas reguladoras, como as IL-10, TGF β ; e ainda, as citocinas estimuladoras de crescimento de colônias, ou seja, IL-3 e IL-7 (FORTE, 2004).

1.2 Fator de Necrose Tumoral alfa.

O TNF- α é uma citocina que exerce uma série de efeitos envolvidos na resposta inflamatória. Ele pertence ao grupo de citocinas que estimulam reações de fase aguda, incluindo a linfotóxina- α , conhecida como TNF- β , Fas ligante, CD4 ligante e o ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa-B (NF- κ B). Na inflamação, é produzida inicialmente por macrófagos em resposta a vários estímulos pró-inflamatórios (TUTUNCU; KAVAGANAUGH, 2005).

O TNF- α altera o remodelamento tecidual, induz o aumento de expressão de moléculas de adesão em células endoteliais, ativa macrófagos, atrai neutrófilos ao local de inflamação. Sua produção serve também para recrutar outras células inflamatórias que liberam citocinas amplificando a resposta imune (KOURBETI; BOUMPAS, 2005).

TNF- α é produzido primeiramente como uma proteína transmembrana (tmTNF), que depois é clivada por uma metaloproteinase em sua forma solúvel (sTNF) (PASTERNAK, 2009). Sua atividade deriva da formação de trímeros, que se ligam aos receptores do TNF na superfície celular. Existem dois tipos de receptores, sendo um deles, o TNF-R1, receptor solúvel conhecido como p55 ou CD120a, presente na maioria dos tipos celulares, e o outro, TNF-R2 também conhecido como p75 ou CD120b. Ambos receptores podem sinalizar sinais anti-apoptóticos e pró-inflamatórios (PASTERNAK, 2009; PASTORE *et al.*, 2008).

1.2.1 Papel do TNF α nas patologias infecciosas

O TNF α é fundamental para a formação de granulomas e na eliminação de microorganismos intracelulares, pois estimula a produção de quimiocinas em macrófagos e em células T e induz a expressão de moléculas de adesão vascular (por exemplo, CD54), promovendo assim um acúmulo de células do sistema imune no local da infecção; além de aumentar a capacidade fagocítica e a manutenção de macrófagos no local da infecção, impedindo a disseminação de microorganismos, como por exemplo, o *Mycobacterium tuberculosis* (EHLERS, 2005). A citocina atua estimulando a expressão de moléculas de adesão em células endoteliais, síntese de outras citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6 e fator estimulador de colônia granulócito-GM-CSF), quimiocinas (CXCL-8) e de outros mediadores inflamatórios (prostaglandinas, leucotrienos e fator de ativação plaquetária) (TUTUNCU; KAVAGANAUGH, 2005).

1.2.2 Efeitos deletérios do TNF α em patologias de caráter crônico

O TNF- α pode mediar diretamente dor, febre e caquexia e estimular macrófagos e fibroblastos a produzirem metaloproteinases que podem lesionar algumas estruturas (TUTUNCU; KAVAGANAUGH, 2005). Dessa forma, a citocina pode efetuar um papel deletério em doenças inflamatórias crônicas como as doenças auto-imunes.

1.3 Doenças auto-imunes

Os poucos estudos realizados no Brasil sobre incidência de doenças inflamatórias crônicas no Brasil mostram um valor entre 0,2% e 1%, enquanto a prevalência mundial para a artrite reumatóide, como exemplo, é de 0,4% a 1,9% (MOTA *et. al.*, 2012; TORIGOE; LAURINDO, 2006). Em relação às doenças inflamatórias intestinais (doença de Crohn e colite ulcerativa), as estimativas são que mais de um milhão de pessoas possuem tal diagnóstico nos Estados Unidos, dois milhões na Europa e no Brasil ainda é considerado uma área de baixa prevalência, apesar do aumento significativo da incidência destas doenças nos registros da literatura nacional (SOUZA; BELASCO; AGUILAR-NASCIMENTO, 2008).

Quanto à psoríase, acredita-se que atinja entre 2 a 3% da população mundial (ALWAWI; MEHLIS; GORDON, 2008).

Como no presente estudo, as doenças de base dos pacientes foram artrite reumatóide, espondilite anquilosante, psoríase e Doença de Crohn, será realizada uma breve abordagem será feita a seguir sobre cada uma dessas patologias.

1.3.1 Artrite Reumatóide

A artrite reumatóide (AR) é uma doença autoimune inflamatória sistêmica caracterizada por comprometimento da membrana sinovial em articulações periféricas. Há uma maior incidência da doença em mulheres na faixa etária de 30 a 50 anos. A característica principal da doença é o acometimento simétrico de pequenas e grandes articulações, com maior frequência de envolvimento das mãos e dos pés (MOTA *et al.*, 2012).

A etiopatogenia da AR pode ser decorrente de uma combinação de fatores genéticos e ambientais não totalmente esclarecidos, contudo, sabe-se que é iniciada por algum antígeno artritogênico que leva à ativação de linfócitos T CD4⁺ perfil Th1. Estas células ativadas estimulam monócitos, macrófagos e fibroblastos que já estão presentes nas articulações. A partir deste ponto, inicia-se um aumento da produção local de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1, IL-6 e TNF- α . Os linfócitos T CD4⁺ também estimulam essas células a produzirem metaloproteinases, colagenases, superóxidos, prostaglandinas. Tais mediadores formam a base do processo inflamatório na AR (TUTUNCU; KAVAGANAUGH, 2005).

O diagnóstico da AR baseia-se essencialmente em critérios clínicos, tais como rigidez matinal com duração de aproximadamente uma hora, nódulos subcutâneos, artrite em pelo menos três articulações, com inchaço nas partes moles. Quanto aos parâmetros laboratoriais, geralmente detecta-se fator reumatóide (FR), verifica-se um aumento significativo na velocidade de hemossedimentação (VHS) e nas concentrações de proteína C reativa (SCHEINBERG, 2005).

1.3.2 Psoríase

A psoríase é uma doença auto-imune mediada por linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺ e caracteriza-se por hiperproliferação de queratinócitos e células endoteliais, infiltração de células inflamatórias e consequente lesões eritemato-escamosas. Ocorre igualmente em ambos

os sexos e acomete indivíduos de todas as idades, sendo mais comum na terceira e quarta décadas de vida (GRINBLAT, 2005).

Em pacientes psoriáticos, nota-se o predomínio fenotípico de células Th1, com suas respectivas citocinas pró-inflamatórias, incluindo TNF- α , IFN γ , IL-2 e IL-12 (ARRUDA; YPIRANGA; MARTINS, 2004).

O processo inicial de ativação das células T ocorre via apresentação de antígenos através de moléculas de MHC classe I e MHC classe II, com a participação do fator de ativação de linfócitos (LFA-1 - integrina composta de CD11a e CD18) e molécula de adesão intracelular (ICAM-1), moléculas que favorecem a manutenção desta adesão. Esta ligação conta com a participação de sinalizadores bioquímicos e a co-participação de outras moléculas, particularmente a glicoproteína CD28, localizada na superfície dos linfócitos T, CD80 e CD86, situados na superfície de células dendríticas. A interação resulta em aumento de mRNA e transcrição de citocinas como a IL-2, IFN- γ , TNF- α , cruciais à ativação do linfócito T (LIMA; LIMA, 2011).

As citocinas TNF- α e IFN- γ ativam queratinócitos que, por sua vez, começam a secretar CXCL-8. Estas quimiocina recrutam neutrófilos para a epiderme. Uma vez no local inflamatório, os neutrófilos secretam mediadores inflamatórios como a prostaglandina D4 e leucotrieno B4. Estes mediadores levam as células endoteliais a expressarem um maior número de moléculas de adesão (BERNARD; SILVA, 2009).

O diagnóstico clínico é geralmente fácil, porém em alguns casos é necessário realizar um diagnóstico diferencial com outras patologias. Tais diagnósticos são feitos com base na história clínica, exames dermatológicos, auxílio de exames laboratoriais e exame histopatológico (GRINBLAT, 2005).

Alguns pacientes com psoríase podem também ser acometidos por artrite psoriática, definida como uma inflamação autoimune, mediada por linfócitos TCD8⁺, que afeta ligamentos, tendões, fâscias, articulações espinais e periféricas, em pacientes portadores de psoríase cutânea ou não. Em geral, o comprometimento articular se revela após o aparecimento da psoríase cutânea (DUARTE; MACHADO-PINTO, 2009).

O objetivo do tratamento da psoríase é conseguir o controle rápido do processo da doença e manter as remissões a longo prazo. Os casos leves podem ser tratados com preparações tópicas, tais como corticosteróides, análogos de vitamina D e retinóides. Psoríase

moderada e grave muitas vezes requer fototerapia ou terapias sistêmicas, incluindo metotrexato, acitretina, ciclosporina, ou agentes biológicos, tais como os antagonistas do fator de necrose tumoral (GRINBLAT, 2005).

1.3.3 Doença de Crohn

A Doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória intestinal decorrente da atividade anormal de linfócitos T da mucosa gastrointestinal contra uma microbiota normal não patogênica (BIONDO-SIMÕES *et. al.*, 2003).

A DC acomete indivíduos na faixa etária de 10 a 40 anos, e sua gravidade varia de acordo com a extensão e complicações presentes. As regiões mais acometidas são o íleo terminal e cólon, sendo que as manifestações clínicas iniciam com crises diarreicas, febre, dor abdominal e emagrecimento (STEINWURSZ, 2005; BIONDO-SIMÕES *et. al.*, 2003).

Quanto ao mecanismo de desencadeamento da doença, acredita-se que na presença de antígenos, há uma ativação de macrófagos e células dendríticas que produzem IL 12, favorecendo a diferenciação das células T CD4⁺ para o perfil Th1, com consequente produção de TNF- α e IFN- γ , as principais citocinas responsáveis pelo processo de lesão tecidual da doença (BOUMA; STROBER, 2003).

1.3.4 Espondilíte Anquilosante

Trata-se de uma inflamação crônica de etiologia desconhecida que afeta principalmente homens. Ela acomete as articulações sacroilíacas, coluna vertebral, mas também articulações periféricas (SCHEINBERG, 2005). Nas fases iniciais da doença, foram descritos infiltrados mononucleares que invadem a cartilagem e mRNA de TNF- α foi detectado nas articulações sacroilíacas inflamadas (BRAUN; SIEPER, 2004).

1.4 Antagonistas do TNF α

No final dos anos 90, a terapêutica com os medicamentos antagonistas do TNF- α , mostrou-se revolucionária no tratamento de doenças inflamatórias crônicas, tais como artrite reumatóide, artrite reumatóide juvenil, psoríase, artrite psoriática, espondilite anquilosante e doença de Crohn, uma vez que tornou possível o bloqueio da cascata inflamatória desencadeada pelo TNF (PUCINO *et al.*, 2006).

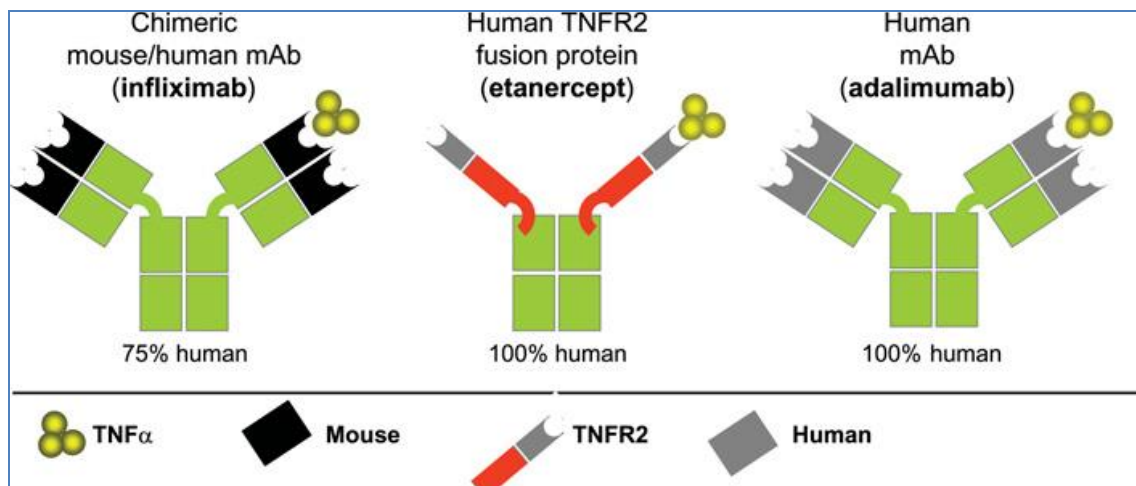
Os anticorpos monoclonais empregados geralmente são da classe IgG e recebem o sufixo “mab” que sofre variações de acordo com a constituição da porção não variável do anticorpo monoclonal: se murínico, o sufixo passa a ser “omab” (ex: edrecolomabe); o sufixo “ximabe” (ex: infliximabe) é referente a anticorpo monoclonal quimérico; “umabe” (ex: adalimumabe) se for totalmente humano. O sufixo “cept” (ex: etanercept) é denominado para proteínas de fusão resultantes da união da porção Fc, constante de uma IgG humana, com o domínio extracelular, de um receptor de superfície de células com atividade imune. (WALLIS, 2008; SOUZA *et al.*, 2010 ; AZULAY-ABULAFIA; FELIX 2009)

Os anti-TNF α estão contra-indicados para uso durante a gestação, amamentação, em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva classe III e IV (segundo a classificação da New York Heart Association), com infecção ativa ou em pacientes com alto risco para o desenvolvimento de infecções, esclerose múltipla e em pacientes com doença maligna atual ou passada (FURST; BREEDVELD; BURMESTER, 2000).

Sugere-se a troca entre agentes anti-TNF quando ocorre ausência de resposta ao tratamento inicial, perda da resposta obtida no decorrer do tempo ou na presença de eventos adversos (WICK *et al.*, 2004).

Atualmente, estão disponíveis cinco agentes biológicos com ação anti-TNF α no Brasil (Quadro 1): infliximabe (Remicade®), etanercepte (Enbrel®), adalimumabe (Humira®), certolizumabe (Cimzia®) e golimumabe (Simponi®) que geralmente são associados ao metotrexato (MTX) ou a outras drogas modificadoras do curso de doença (DMCD), exceto em casos de intolerância ou toxicidade (MOTA *et al.*, 2012).

Quadro 1 - Características dos imunobiológicos anti-TNF α mais comuns.



Fonte: Russo e Polosa (2005)

1.4.1 Etanercept

O etanercept é uma proteína recombinante com peso molecular de 150 kDa, administrado por via subcutânea duas vezes por semana, e consiste de dois receptores solúveis para TNF conjugados à fração Fc da imunoglobulina humana G1 (IgG1). Apesar de carrear a fração Fc, o etanercept não induz, *in vitro*, lise celular mediada por complemento. O fármaco age de maneira análoga ao que ocorre naturalmente no organismo, bloqueando de forma competitiva e inibindo a ligação do TNF α aos seus receptores de superfície das células (GOFFE; CATHER, 2003).

Cada molécula do medicamento pode se unir a duas moléculas de TNF- α , permitindo, assim, sua inibição. Dessa forma, o fármaco pode bloquear também as respostas biológicas desencadeadas pela citocina, o que promoverá consequente redução dos níveis séricos de outras citocinas pró-inflamatórias e expressão de moléculas de adesão (JARVIS; FAULDS, 1999).

O imunobiológico demonstrou sucesso terapêutico na artrite reumatóide, artrite psoriática e psoríase, mas parece não ser de grande utilidade na doença de Crohn (KOURBETI; BOUMPAS, 2005; MARTIN; MEDEIROS; SCHAINBERG, 2006; PASTERNAK, 2009). O etanercept foi aprovado pela *Food and Drugs Administration* (FDA) para uso em crianças, particularmente no tratamento da artrite idiopática Juvenil (AIJ) moderada a grave e resistentes a outros fármacos (MARTIN; MEDEIROS; SCHAINBERG, 2006).

1.4.2 Infliximabe

Infliximabe é um anticorpo monoclonal quimérico que neutraliza a forma solúvel de TNF- α com afinidade extremamente elevada, assim como ao TNF- α ligado à membrana, embora com menor afinidade, mas não se liga à linfotoxina α (TNF- β) (PASTORE *et al.*, 2008). Ele possui peso molecular de 149 kDa, sendo composto por uma região variável específica para o TNF- α de origem murínica (25%) e uma região constante de imunoglobulina humana IgG1(75%) e uma região (PASTERNAK, 2009; KOURBETI; BOUMPAS, 2005).

O TNF- α circulante complexado ao anticorpo, perde a capacidade de se ligar a seu receptor e de ativá-lo. Além disso, esse anticorpo ativa complemento, levando à lise células que expressam o TNF- α em sua superfície (GOTTILIEB, 2003). O fármaco é administrado na

forma de infusão intravenosa a nível ambulatorial na posologia de 3 a 5mg/kg nas semanas 0,2 e 6 e, em seguida, a cada 8 semanas através de infusão intravenosa (MARTIN; MEDEIROS; SCHAINBERG, 2006). O mesmo é indicado para o tratamento da psoríase, artrite psoriática, artrite reumatóide, espondilite anquilosante e doença de Crohn (MENTER *et al.*, 2008).

1.4.3 Adalimumabe

Adalimumabe é um anticorpo monoclonal IgG, assim como o infliximabe, porém totalmente humano, de uso subcutâneo. Ele liga-se ao TNF- α solúvel como também ao expresso na membrana, e bloqueia sua interação com os receptores p55 e p75 na superfície celular, neutralizando suas funções biológicas, e pode também ocasionar a lise de células que expressam TNF α na sua superfície (MPOFU; FATIMA; MOOTS, 2005).

A ausência de sequências estruturais de origem murina lhe garante baixa imunogenicidade e meia-vida plasmática mais longa, em torno de duas semanas (GOLDSCHMIDT *et al.*, 2008).

Embora a estrutura e a função do adalimumabe sejam indistinguíveis daquelas observadas em uma IgG1 humana, pode ocorrer resposta imune ao fármaco com o desenvolvimento de anticorpos. Isto significa que novos sítios imunogênicos podem surgir após a formação do complexo adalimumab-TNF- α (GOLDSCHMIDT *et al.*, 2008).

O anticorpo é produzido por tecnologia recombinante do DNA em sistema de expressão em células de mamíferos. Ele possui 1330 aminoácidos e apresenta um peso molecular de aproximadamente 148 kDa (WEINBLATT *et al.*, 2003). Possui eficácia comprovada na artrite reumatóide, espondilite anquilosante e psoríase. O fármaco foi introduzido no Brasil em 2003, e em 2007 foi aprovado pelo FDA e também pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para o uso terapêutico na doença de Crohn (KOURBETI; BOUMPAS, 2005; PASTERNAK, 2009).

1.5 Bloqueadores do TNF α : Medicamentos de Dispensação Excepcional

Os medicamentos anti- TNF α são classificados como medicamentos de alto custo e seu fornecimento pelo Serviço Único de Saúde ocorre através do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), por meio da portaria GM/MS nº 2.981/2009, anteriormente Componente de medicamentos de dispensação excepcional (CMDE),

regulamentado pela portaria GM/MS nº 2.577/2006. Essa portaria define claramente os objetivos e as responsabilidades dos Estados e da União em relação ao denominado.

O objetivo principal do CEAF é garantir a integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), publicados pelo Ministério da Saúde. Este Componente foi aprovado no sentido de aprimorar e substituir o Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional, entendendo que o mesmo possui uma importância fundamental para o acesso da população brasileira aos medicamentos para agravos importantes, tanto do ponto de vista epidemiológico quanto clínico (ANVISA, 2011).

De acordo com a portaria GM/MS nº 2.981/2009, os medicamentos fornecidos pelo CEAF estão divididos em três grupos com características, responsabilidades e formas de organização distintas: O Grupo 1 é aquele cujo financiamento está sob a responsabilidade exclusiva da União. É constituído por medicamentos que representam elevado impacto financeiro, estando incluídos nesta lista os anti-TNF α . O Grupo 2 é composto por medicamentos sob responsabilidade dos Estados e Distrito Federal e o Grupo 3 são medicamentos sob responsabilidade dos Municípios e Distrito Federal.

Os medicamentos de alto custo são dispensados aos pacientes cadastrados nos Programas de Medicamentos Excepcionais, no âmbito dos Hospitais Públicos com atendimento de nível terciário e nos ambulatórios dos Hospitais de Ensino. Em Fortaleza, os Hospitais Públicos com essas características que realizam dispensação dos medicamentos excepcionais como os anti TNF α são o Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC/UFC), Hospital Geral de Fortaleza (HGF), Hospital Geral César Cals (HGCC) e Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS).

1.6 Farmacovigilância

A Farmacovigilância consiste na ciência que realiza atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou quaisquer outros possíveis problemas relacionados a medicamentos (WHO, 2002).

1.7 Eventos Adversos

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), evento adverso a medicamentos (EAM) é qualquer ocorrência médica desfavorável que ocorra durante o uso de um medicamento, não sendo necessariamente causada pelo medicamento em questão. Esse evento é considerado como reação adversa se for realmente comprovado que o medicamento consumido foi responsável pela reação (WHO, 2002).

Os EAM dividem-se em dois grupos. O primeiro, denominado de reações adversas a medicamentos, diz respeito ao risco inerente frente à utilização adequada de medicamentos, portanto, inevitáveis. O outro, definido como erros de medicação, entendido como qualquer evento passível de prevenção, decorrentes do uso inadequado ou não utilização de medicamentos necessários, portanto, possivelmente relacionado com falhas nos procedimentos (ROSA; PERINI, 2003).

Reação Adversa a Medicamento (RAM) é “uma resposta nociva e não intencional ao uso de um medicamento, que ocorre em doses normalmente utilizadas em seres humanos para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de doenças ou modificação de função fisiológica” (WHO, 2002).

Vários fatores relacionados com o tratamento podem ocasionar um evento adverso, isto é, dose incorreta do medicamento, dose omitida, via de administração não especificada, horário de administração incorreto entre outros (GOMES; REIS, 2001).

Nem todos os erros de medicação são EAM, isso porque, nem sempre o erro causa dano ao paciente. Por outro lado, toda reação adversa a medicamentos (RAM) é um EAM, uma vez que só é possível identificar problemas decorrentes da utilização adequada quando esses ocasionam mudança no quadro clínico do paciente (ROSA; PERINI, 2003).

As reações alérgicas constituem uma fração importante das reações adversas decorrentes da exposição a medicamentos e de seu potencial de morbimortalidade. É importante enfatizar a necessidade de notificação das RAM pelos profissionais envolvidos no tratamento do paciente de forma sistematizada, por meio de ações de farmacovigilância. O custo das RAM para o serviço de saúde muitas vezes é subestimado, pois a maioria das reações ocorre em pacientes não hospitalizados (NAGAO-DIAS *et al.*, 2004).

1.7.1 Eventos adversos dos antagonistas do fator de TNF α

Os eventos adversos mais comuns implicados com o uso de anti-TNF- α em um período curto de tempo são náuseas, dores de cabeça, infecções das vias aéreas, infecções do trato urinário e reações relacionadas à infusão (MARKHAM; LAMB, 2000). Tais eventos, quando presentes, podem promover a descontinuação do medicamento (KEANE *et al.*, 2001). Doenças hematológicas, como leucopenia, neutropenia, trombocitopenia e pancitopenia podem estar associadas com o uso de medicamentos anti-TNF α (AZEVEDO *et al.*, 2011; WONG; MARCELO; SANDRON, 2007). Administração subcutânea do etanercept pode provocar eritema, edema e prurido no local da injeção (CAMPI *et al.*, 2007).

Outros adversos foram observados em estudos clínicos com infliximabe, como a síndrome de lupus-like, condições desmielinizantes e linfomas (ELLERIN *et al.*, 2003; PASTORE *et al.*, 2008). Foi verificado também um risco potencial de desenvolvimento ou reativação de doenças infecciosas graves, especialmente a tuberculose, hanseníase, infecções por micobactérias atípicas e aquelas causadas por outros microorganismos (TEIXEIRA *et al.*, 2011; PASTORE *et al.*, 2008; LEE *et al.*, 2007; ELLERIN *et al.*, 2003; KEANE *et al.*, 2001).

O uso de Adalimumab, aparentemente traz menor risco ao paciente, porém, há relatos de erupção liquenóide, náuseas, vômitos, infecções, e reações no local da injeção, tais como prurido, exantema e inflamação. (GOLDSCHMIDT *et al.*, 2008; WONG; MARCELO; SANDRON, 2007)

Todas as drogas anti- TNF- α podem alterar as enzimas marcadoras de função hepática (WONG; MARCELO; SANDRON, 2007).

2 JUSTIFICATIVA

O emprego da terapêutica com os antagonistas de TNF- α tem resultado em melhora considerável na evolução clínica de muitas doenças inflamatórias crônicas. Entretanto, vários eventos adversos podem acometer os pacientes, como já mencionados anteriormente. Poucos trabalhos são encontrados na literatura, quanto à frequência de eventos adversos dos medicamentos em questão. Tendo como base o crescente uso dos agentes biológicos, despertou-nos um interesse em avaliarmos a frequência e tipo de eventos adversos relacionados ao uso desses fármacos em um hospital terciário.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Investigar a ocorrência de eventos adversos em pacientes com doenças inflamatórias crônicas, submetidos ao tratamento com anti - TNF- α no Hospital Universitário Walter Cantídio no período de 2010 a 2011.

3.2 Objetivos específicos

- Avaliar a frequência dos eventos adversos nos pacientes;
- Identificar os fatores de risco individuais associados à incidência dos eventos adversos;
- Descrever os eventos adversos ocorridos em decorrência do uso de anti TNF- α ;
- Investigar as manifestações clínicas relacionadas com reações adversas a anti- TNF.

4.METODOLOGIA

4.1 Desenho do Estudo

O estudo foi do tipo observacional, descritivo, retrospectivo e de base documental, onde foram avaliados prontuários de pacientes ambulatoriais com doenças inflamatórias crônicas em uso de medicamentos anti-TNF, durante o período de janeiro de 2010 a dezembro de 2011, perfazendo sempre que possível uma análise cronológica, de forma a proporcionar uma análise contextual descritiva e comparativa.

4.2 Local do Estudo

O estudo foi realizado no Setor de Arquivos Médicos (SAME) do Hospital Universitário Walter Cantídio, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza. (HUWC-UFC)

4.3 População de estudo

Todos os pacientes cadastrados na farmácia Ambulatorial do Hospital Universitário para o recebimento de medicamentos anti-TNF α . Em 2011 havia 416 usuários ativos.

4.4 Seleção da amostra

Para o cálculo do tamanho da amostra, foi utilizado a seguinte fórmula (BARBETTA, 2003):

$$n = (N \cdot n_0) / (N + n_0)$$

onde: N é o tamanho da população, n_0 é a primeira aproximação do tamanho da amostra e n é o tamanho da amostra.

A primeira aproximação da amostra é calculada com base no erro amostral tolerável (E_0), sendo utilizado um erro amostral de 5% (0,05).

$$n_0 = 1 / (E_0^2)$$

Dessa forma, 204 prontuários foram selecionados.

A seleção dos prontuários ocorreu de forma aleatória com base na relação de usuários ativos de anti-TNF fornecida pela Farmácia Ambulatorial do HUWC.

4.5 Critérios de inclusão:

Pacientes com doenças auto-imunes que estiveram em uso de medicamentos anti-TNF α no período avaliado.

4.6 Critérios de exclusão

Pacientes cujos dados contidos nos prontuários foram insuficientes para a pesquisa, segundo o questionário aplicado.

4.7 Coleta de Dados

4.7.1 Instrumentos

- Questionário elaborado, contendo identificação do paciente, dados clínicos da doença, Exames laboratoriais, dados sobre o tratamento com o antagonista do fator de necrose tumoral (APÊNDICE A).

4.7.2 Fonte de Dados

- Prontuários médicos do Setor de Arquivos Médicos – SAME/HUWC
- Exames laboratoriais realizados.

4.7.3 Sistemática da Coleta de Dados

- Consulta aos prontuários

- Análise da Historia Clínica
- Aplicação do Questionário
- Registro dos eventos adversos

4.8 Análise estatística

Os dados foram alimentados e analisados no Programa Epi Info versão 3.5.1. Para a confecção de figuras e tabelas foi utilizado o programa Microsoft Office Excel versão 2007.

4.9 Considerações éticas

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídio, no dia 2 de agosto de 2011, sob o protocolo 077.07.11 (ANEXO B).

5 RESULTADOS

Em 2011 estavam cadastrados na Farmácia Ambulatorial do HUWC 416 pacientes para o recebimento de medicamentos Anti-TNF α . Durante o estudo, foram selecionados aleatoriamente 225 prontuários, sendo excluídos 21 prontuários por não possuírem informações suficientes para o preenchimento dos questionários, dificultando a pesquisa dos dados. Portanto, 204 prontuários foram analisados.

As doenças de base dos pacientes (n=204) estão apresentadas na Tabela 1. Conforme mostra a mesma, as doenças foram psoríase (n=81, 39,7%), artrite reumatóide (n=63, 30,9%), espondilite anquilosante (n=46, 22,5%), artrite reumatóide juvenil (n=6, 2,9%) e Doença de Crohn (n=8, 3,9%).

Tabela 1 - Doença de base dos pacientes que foram submetidos ao tratamento com anti-TNF α no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2011 no HUWC.

Doença de Base	N	%
Psoríase	81	39,7
Artrite reumatóide	63	30,9
Espondilite anquilosante	46	22,5
Artrite reumatóide juvenil	6	2,9
Doença de Crohn	8	3,9
TOTAL	204	100

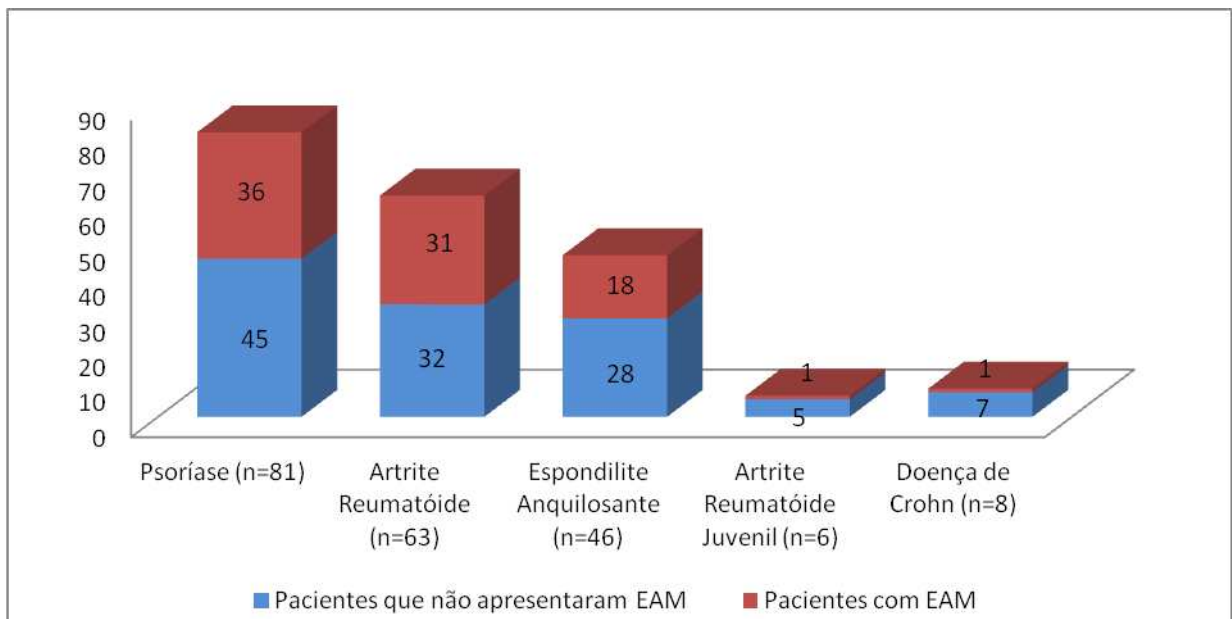
Em 204 prontuários analisados, foram encontradas 240 prescrições de medicamentos anti-TNF- α . Alguns pacientes tiveram a necessidade da troca de medicamento durante o período de estudo. Portanto, 112 pacientes fizeram uso de Infliximabe, 87 utilizaram o Etanercept e 41 pacientes fizeram uso de Adalimumabe.

Tabela 2 - Frequência de uso de anti-TNF α por pacientes no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2011 no HUWC.

Anti TNF	Frequência de prescrições	%
Infliximabe	112	46,6
Etanercepte	87	36,3
Adalimumabe	41	17,1
TOTAL	240	100

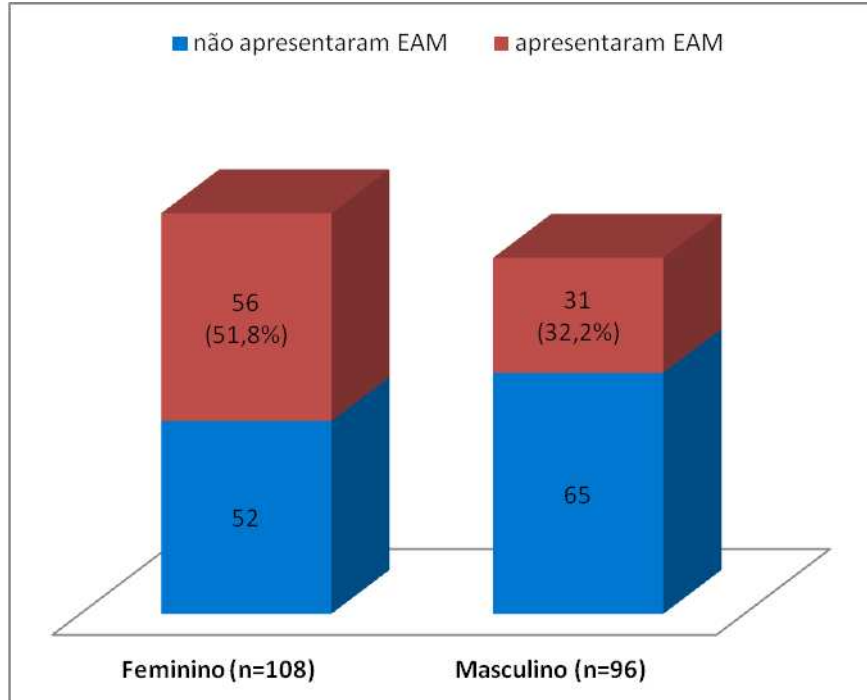
Oitenta e sete dos 204 pacientes selecionados apresentaram EAM, ou seja, 42,6%. Desse total, 36 pacientes apresentavam psoríase (44,4%), 31, artrite reumatoide (49,2%), 18, espondilíte anquilosante (39,1%), 1, artrite reumatoide juvenil (16,7%) e 1 paciente apresentava Doença de Crohn (12,5%).

Gráfico 1 - Número de Pacientes que apresentaram EAM, segundo a doença de base.



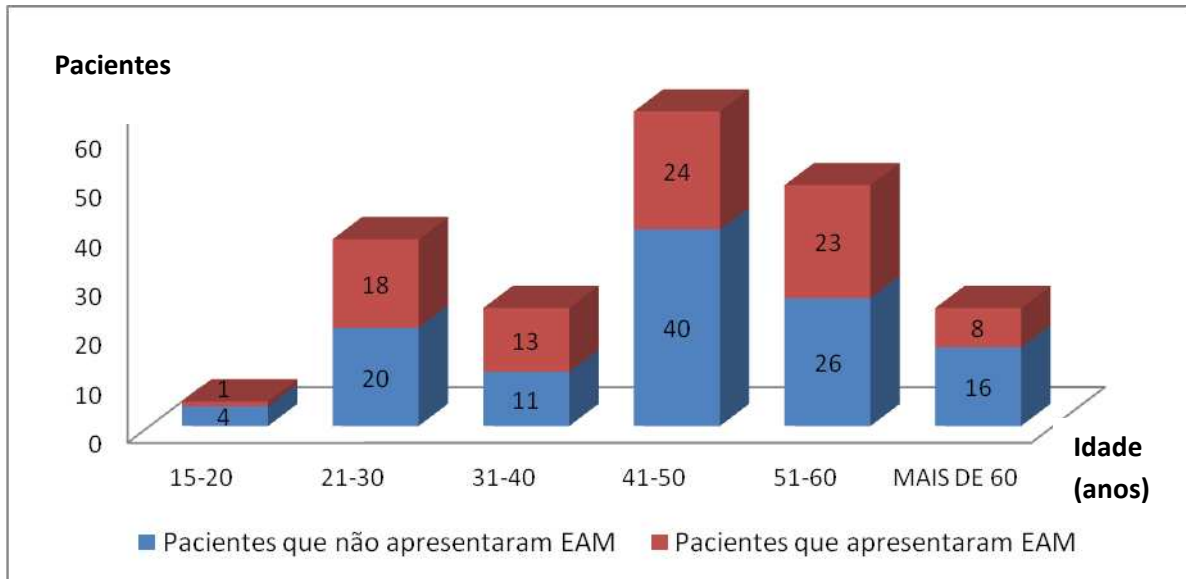
Entre os 87 pacientes que apresentaram EAM, 31 eram do sexo masculino (32,2%) e 56, do sexo feminino (51,8%) (Gráfico 2).

Gráfico 2 - Distribuição dos pacientes que apresentaram eventos adversos a anti-TNF α , segundo sexo.



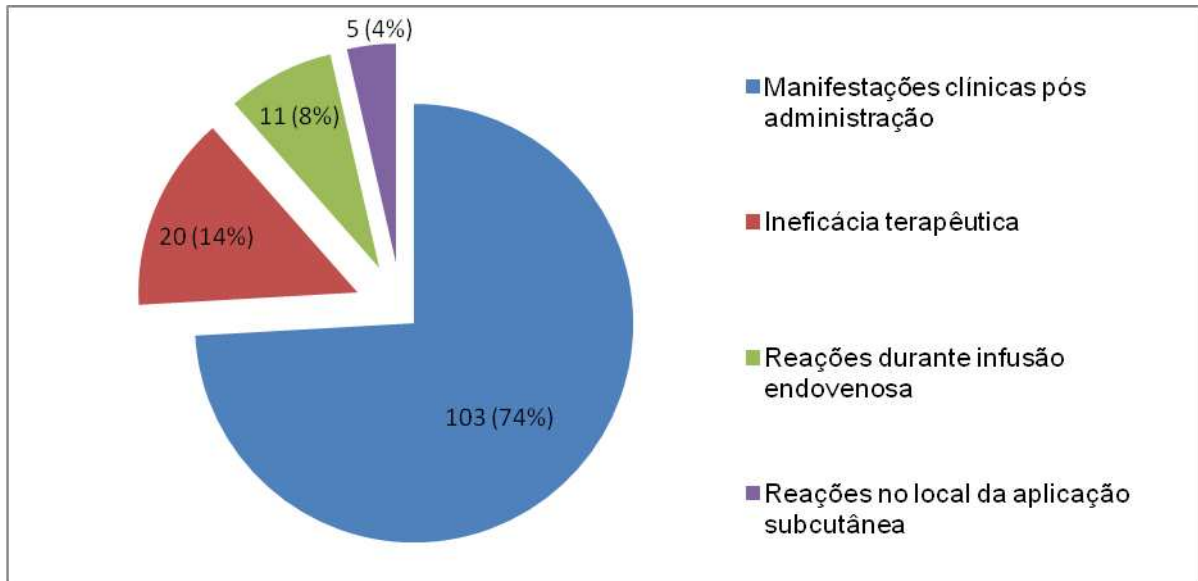
A faixa etária mais acometida por EAM variou de 21 a 60 anos, tendo correspondido para cada segmento, praticamente 50% dos pacientes que estavam sendo tratados com anti-TNF. Houve uma menor taxa de EAM nos extremos etários, ou seja, abaixo de 20 anos e acima de 60 anos.

Gráfico 3 - Distribuição dos pacientes avaliados e o número de pacientes que apresentaram EAM, segundo a faixa etária.



Entre os 87 pacientes que apresentaram EAM, 139 eventos foram detectados, tendo sido 20 (14%), em decorrência de ineficácia terapêutica 103 (74%) por manifestações clínicas suspeitas de RAM. Dezesesseis eventos estavam relacionados com a administração do fármaco, sendo 11 (8%) por reações durante a infusão de infliximabe e 5 (4%), devido a reações no local da aplicação subcutânea de etanercepte ou adalimumabe (Gráfico 4).

Gráfico 4 - Tipos de eventos adversos a ocorridos durante tratamento de pacientes com anti-TNF α .



Entre os casos em que houve ineficácia terapêutica, 8 estavam em uso de infliximabe, 7 em uso de etanercepte e 5, em uso de adalimumabe. Houve suspensão do tratamento em todos os casos, seguido da troca de prescrição por outro anti-TNF α .

A tabela 3 apresenta as manifestações clínicas ocorridas nos pacientes que apresentaram EAM a um ou mais anti-TNF α . Algumas manifestações clínicas (n=19) levaram à suspensão total do tratamento. As demais manifestações levaram ao adiamento temporário do tratamento até a resolução do EAM e/ou empregada farmacoterapia específica para cada caso.

Tabela 3 - Manifestações clínicas nos pacientes que apresentaram evento adverso a anti-TNF.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	INFLIXIMABE		ETANERCEPT		ADALIMUMABE		TOTAL	%
	EAM	EAM*	EAM	EAM*	EAM	EAM*		
IVAS**	23	5	5	-	1	2	36	35%
ITU**	7	2	5	-	-	-	14	13,6%
ALTERAÇÕES HEPÁTICAS	8	1	2	1	-	-	12	11,7%
INFECÇÕES CUTÂNEAS	2	2	3	-	-	-	7	6,8%
CEFALÉIA	4	-	-	-	-	-	4	3,9%
ALTERAÇÕES	1	-	2	-	-	-	3	2,9%
GASTROINTESTINAIS								
ALTERAÇÕES	-	2	1	-	-	-	3	2,9%
HEMATOLÓGICAS								
PNEUMONIA	1	-	2	-	-	-	3	2,9%
HERPES ZORTER	2	-	-	-	1	-	3	2,9%
HIPERSENSIBILIDADE	-	1	-	2	-	-	3	2,9%
ALÉRGICA CUTÂNEA								
RASH	1	-	-	-	-	-	1	0,97%
FEBRE	-	-	1	-	-	-	1	0,97%
ERITEMA	-	-	1	-	-	-	1	0,97%
PANCREATITE	-	1	-	-	-	-	1	0,97%
TUBERCULOSE	1	-	-	-	-	-	1	0,97%
OUTROS***	8	-	1	-	1	-	10	9,7%
TOTAL	58	14	23	3	3	2	103	100%

*Eventos adversos que levaram a suspensão do tratamento.

**IVAS (Infecção das vias aéreas superiores); ITU (Infecção do trato urinário).

*** Outros (tosse, onicomicose, infecções secundárias em ossos, cartilagem e articulações).

6 DISCUSSÃO

A predominância do sexo feminino no aparecimento de eventos adversos, sobretudo nos casos de suspeita de RAM, é visto também na literatura. MONSTRATRUC *et al.* (2002) encontraram um percentual de 53,1% para o sexo feminino em 927 casos de suspeita de RAM. Outros trabalhos também fazem ênfase para uma maior ocorrência de reações adversas em mulheres (CASTELLANI *et al.*, 2006). Alguns fatores podem explicar a predominância para o surgimento de RAM no sexo feminino, tais como, diferença no peso corporal, níveis hormonais, maior assiduidade com as consultas médicas, melhor adesão ao tratamento (DRICI; CLEMENT, 2001).

Em nosso estudo, 46 (52,9%) dos 87 casos que apresentaram EAM, 7 por reação durante a infusão do infliximab, 19 por suspeita de RAM e 20 por ineficácia terapêutica. Em outros estudos, o principal motivo para a descontinuação do anti-TNF foi falta de eficácia, seguida por reações adversas (DU PAN *et al.*, 2009; GENEVAY *et al.*, 2007).

Em relação à faixa etária, os adultos jovens parecem ser mais propensos a apresentarem reações adversas a medicamentos (MIRAKIAN *et al.*, 2009; NAGAO-DIAS *et al.*, 2007; FIGUERAS; NAPCHAN; BERGSTEN-MENDES, 2003). Os idosos estão presentes nos estudos e aparecem como uma população de risco, principalmente devido ao maior número de co-morbidades e consequente uso de vários medicamentos (MAGALHÃES; CARVALHO, 2003).

Cento e três suspeitas de RAM e 11 reações durante a infusão endovenosa em ocorreram pelo uso de infliximabe. O infliximabe é um anticorpo quimérico e inclui antígenos murinos, o que favorece a formação de anticorpos antiinfliximabe (BARBOSA *et al.*, 2008). Miele *et al.* (2004) observaram que mais de um terço de seus pacientes desenvolveram anticorpos durante infusões repetidas. Outro fator que também explicaria a maior frequência de eventos adversos durante o uso de infliximabe está relacionado com a administração endovenosa do fármaco. O mesmo é realizado no hospital, sob a supervisão da equipe de enfermagem, o que garante melhor supervisão do paciente. O mesmo não ocorre com os medicamentos de aplicação subcutânea, pois eles são frequentemente administrados pelo

próprio paciente ou cuidador, em sua residência, o que torna mais difícil seu acompanhamento e a identificação das reações adversas.

A ineficácia terapêutica observada em nosso estudo (14%), foi também observado por Hyrich *et al.*(2007), onde 12,47% dos pacientes suspenderam o uso do medicamento por ineficácia.

As reações ocorridas nos pacientes durante infusão de infliximabe foram principalmente, dispneia, taquicardia e prurido. Eventos comumente relacionados durante infusão são: febre, calafrios, dor torácica, oscilação da pressão arterial, dispneia, prurido e/ou urticária (MOTA *et al.*,2012). Quanto ao manejo terapêutico, as reações de infusão agudas foram tratadas imediatamente, através da aplicação de anti-histamínicos e corticóides por via endovenosa. Agonistas β -adrenérgicos foram utilizados quando necessário. Os sinais vitais dos pacientes foram monitorizados durante algumas horas após a reação, de acordo com os procedimentos preconizados na literatura (HAUSMANN *et al.*, 2010).

As reações no local da aplicação são mais comuns aos fármacos de administração subcutânea, tais como adalimumabe e etanercepte (MOTA *et al.*,2012; WONG; MARCELO; SANDRON, 2007). Os eventos adversos encontrados em nosso trabalho foram eritema, edema, prurido e flebite. Em nenhum dos casos foi necessária suspensão ou adiamento do tratamento.

Está demonstrado na literatura que o uso de inibidores do TNF α está associado com maior risco de infecções, incluindo tuberculose, hanseníase, sepse e outras infecções oportunistas (TEIXEIRA *et al.*, 2011; KEANE *et al.*, 2001).

O risco de infecção foi maior para o infliximabe em comparação com etanercepte e adalimumabe. O espectro de infecções encontrado foi semelhante aos relatos na literatura (infecções do trato respiratório, pele e tecidos moles, infecções do trato urinário, ossos e articulações), sendo que infecção em ossos e articulações foram denominadas de infecções secundárias à doença de base (DU PAN *et. al.*, 2009).

No presente estudo foram encontrados três pacientes (2 em uso de infliximabe e 1 em uso de adalimumabe) que apresentaram herpes zoster, uma infecção neurocutânea causada pelo vírus varicela-zoster, evento adverso comumente relatado em ensaios clínicos com o uso de anti-TNF α (STRANGFELD, 2009). O adalimumabe e o infliximabe parecem estar

associados ao maior risco de surgimento de herpes zoster, mas não há relatos significativos de herpes zoster decorrente de tratamento com etanercept (STRANGFELD, 2009; MORELAND 2006).

Em nosso estudo, foi encontrado um caso de paciente que desenvolveu tuberculose durante o tratamento de infliximabe. Sem ação do TNF α , modelos experimentais revelam que não há defesa adequada contra *Mycobacterium tuberculosis*; não há ativação de macrófagos, tampouco, formação adequada de granulomas (PASTERNAK, 2008). Wallis (2008) afirma que o risco de tuberculose em pacientes em uso de anti-TNF α é significativo e que o risco com infliximabe é cerca de 12 vezes maior do que com etanercept.

Todos os pacientes que apresentaram resultado de teste de Mantoux elevado, histórico de infecção passada ou contato prévio com pacientes com tuberculose haviam sido submetidos a terapia profilática com isoniazida de duração de 6 meses. Há estudos que demonstram um aumento de incidência de tuberculose em pacientes que fazem uso de anti-TNF α , o que reforça ainda mais a necessidade de realmente se buscar pesquisar a doença latente entre os pacientes (MARTIN; MEDEIROS; SCHAINBERG, 2006).

O presente trabalho mostra a necessidade de que se exerça a farmacovigilância de forma efetiva em pacientes que são submetidos ao tratamento com anti-TNF α , pois embora alguns eventos possam ocorrer com menor frequência, os mesmos podem ser graves.

É importante ressaltar que o presente estudo baseou-se em dados obtidos de prontuários dos pacientes. Desta forma, não podemos descartar a possibilidade de que eventos adversos menos frequentes e talvez de menor importância clínica possam ter passado despercebidos e não terem sido registrados nos prontuários. Outro ponto é que tivemos que eleger um período para realização do estudo. Não é possível afirmar que os mesmos pacientes não apresentaram eventos adversos fora do período analisado. Em projetos futuros, há necessidade que se realize estudos de coorte, aumentando a probabilidade de se ter uma avaliação mais completa de cada paciente.

7 CONCLUSÕES

- Observou-se que 42,6% (n=87) dos pacientes apresentaram algum evento adverso durante o tratamento com anti- TNF α , tendo sido detectado um total de 139 eventos adversos.
- O sexo feminino foi mais acometido pelos eventos adversos a anti- TNF α e a faixa etária mais atingida variou de 21 a 55 anos.
- A maioria dos eventos adversos estava relacionada com reações adversas. Um número significativamente menor de eventos adversos estavam associados a ineficácia terapêutica, reações durante a infusão e reações no local da aplicação, no caso de administração via subcutânea.
- As manifestações clínicas mais presentes nas reações adversas a anti- TNF α foram infecções do trato respiratório superior, infecção do trato urinário e alterações hepáticas. Outras manifestações como infecções cutâneas, alterações gastrointestinais e hematológicas, infecções mais graves como pneumonia, herpes zoster, tuberculose ocorreram também, no entanto, em menor frequência.

REFERÊNCIAS

- ABBAS, A. K. Citocinas In: _____. **Imunologia celular e molecular**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. cap. 12 , p. 268-300.
- ANVISA. Portaria nº 2.981, de 26 de novembro de 2009. Aprova o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. Disponível em: <[http:// www.brasilsus.com.br/legislacoes/gm/101556-2981.html](http://www.brasilsus.com.br/legislacoes/gm/101556-2981.html)>. Acesso em: 15 maio 2012.
- ARRUDA, L.; YPIRANGA, S.; MARTINS, G.A. Tratamento sistêmico da psoríase - Parte II: imunomoduladores biológicos. **An. Bras. Dermatol.**, Rio de Janeiro, v. 79, n. 4, p. 393-408, jul./ago. 2004.
- ALWAWI, E. A.; MEHLIS, S. L.; GORDON, K. B. Gordon Treating psoriasis with adalimumab. **Therap. Clin. Risk Manag.**, v. 4, n. 2, p. 345–351, 2008.
- AZEVEDO, V. F.; SILVA, M. B.G.; MARINELLO, D. K.; SANTOS, F. D.; SILVA, G. B. G. Leucopenia e trombocitopenia induzidas por etanercepte: relato de dois casos e revisão da literatura. **Rev. Bras. Reumatol.**, v. 52, n. 1, p. 107-112, 2011.
- AZULAY-ABULAFIA, L.; FELIX, P. Imunobiológicos na Psoríase. In: SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA (Org.). **Consenso Brasileiro de psoríase**. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2009. p. 85-96
- BARBETTA, P. A. **Estatística aplicada às ciências sociais**. 5. ed. Florianópolis: Editora da UFSC, 2003.
- BARBOSA, C. M. P. L.; TERRERI, M. T. R. A.; OLIVEIRA, S. K. F.; RODRIGUES, M. C. F.; BICA, B. E. R. G.; SACCHETTI, S.; ROMANELLI, P. R. S.; LEN, C. A.; HILÁRIO, M. O. E. Efeitos adversos durante a infusão de infliximabe em crianças e adolescentes: estudo multicêntrico. **Rev. Bras. Reumatol.**, v. 48, n. 5, p. 278-282, 2008.
- BERNARD, G.; SILVA, L. C. R. Imunologia da Psoríase. In: ROMITI, R. (Ed.). **Novos conceitos em Psoríase**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009. p. 17-27.
- BILATE, A. M. B. Inflamação, citocinas, proteínas de fase aguda e implicações Terapêuticas. **Temas de Reumatologia Clínica**, v. 8 , n. 2, p. 47-51, 2007.
- BIONDO-SIMÕES, M. L. P.; MANDELLI, K.K.; PEREIRA, M. A. C.; FATURI, J. L. Opções terapêuticas para as doenças inflamatórias intestinais: revisão. **Rev. Bras. Coloproct.**, v. 23, n. 3, p.172-182, 2003.
- BOUMA, G.; STROBER, W. The immunological and genetic basis of inflammatory bowel disease. **Nat. Rev. Immunol.**, v. 3, p. 521-33, 2003.
- BRAUN, J.; SIEPER, J. Biological therapies in the spondyloarthritis - the current state. **Rheumatology**, v. 43, p. 1072-1084, 2004.

- CAMPI, P.; BENUCCI, M.; MANFREDI, M.; DEMOLY, P. Hypersensitivity reactions to biological agents with special emphasis on tumor necrosis factor- α antagonists. **Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.**, v. 7, p. 393–403, 2007.
- CASTELANNI, S.; CARLETTI, R.; BENINI, A.; ROMANAZZI, C.; SABBATINI, L.; SCANAVACCA, P. La segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci (ADR) nella província di Ferrara, anno 2005. **Giornale italiano de Farmacia Clinica**, v. 20, n.1, p. 30-33, 2006.
- DRICI, D. D.; CLEMENT, N. Is gender a risk factor for adverse drug reactions? The example of drug-induced long QT syndrome. **Drug Saf.**, v.24, p. 575-585, 2001.
- DUARTE, A. A.; MACHADO-PINTO, J. Artrite Psoriásica e Comorbidades In: SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA. **Consenso Brasileiro de Psoriase**. Rio de Janeiro, 2009. cap. 3, p. 32.
- DU PAN, S. M.; DEHLER, S.; CIUREA, A.; ZISWILER, H. R.; GABAY, C.; FINCKH, A. Comparison of Drug Retention Rates and Causes of Drug Discontinuation Between Anti-Tumor Necrosis Factor Agents in Rheumatoid Arthritis. **Arthritis Rheum.**, v. 61, n.5, p. 560–568, 2009.
- EHLERS, S. Tumor necrosis factor and its blockade in granulomatous infections: differential modes of action of infliximab and etanercept? **Clin. Infect. Dis.**, v. 41, Suppl. 3, p. S199-S203, 2005.
- ELLERIN, T.; RUBIN, R. H.; WEINBLATT, M. E. Infections and anti-tumor necrosis factor α therapy. **Arthritis Rheum.**, v. 48, p. 3013–3022, 2003.
- FIGUEIRAS, A.; NAPCHAN, B. M.; BERGSTEN-MENDES, G. **Farmacologia: ação na reação: programa de farmacovigilância**. São Paulo: Centro de Vigilância Sanitária; Secretaria de Estado da Saúde, 2003.
- FORTE, W. N. **Imunologia básica e aplicada**. São Paulo: Artmed, 2004.
- FURST, D. E.; BREEDVELD, F. C.; BURMESTER, G. R.; CROFFORD, J. J.; EMERY, P.; FELDMANN, M.; KALDEN, J. R.; KAVANAUGH, A. F.; KEYSTONE, E. C.; KLARESKOG, L. G.; LIPSKY, P. E.; MAINI, R. N.; RUSSELL, A. S.; SCOTT, D. L.; SMOLEN, J. S.; VAN DE PUTTE, L. B.; VISHER, T. L.; WEISMAN, M. H. Update consensus statement on tumor necrosis factor blocking agents for the treatment of rheumatoid arthritis **Ann. Rheum. Dis.**, v. 59, Suppl. I, p. i1-2, 2000.
- GENEVAY, S.; FINCKH, A.; CIUREA, A.; CHAMOT, A.M.; KYBURZ, D.; GABAY, C. et al. Tolerance and effectiveness of anti-tumor necrosis factor alpha therapies in elderly patients with rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. **Arthritis Rheum.**, v. 57, n. 4, p. 679-685, 2007.
- GRINBLAT, B. M. Psoríase. In: GELLER, M.; SCHEINBERG, M. **Diagnóstico e tratamento das doenças imunológicas**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005. cap. 29, p. 229-235.
- GOFFE, B.; CATHER, J. C. Etanercept: an overview. **J. Am. Acad. Dermatol.**, v. 49, p. S105-111, 2003.

GOLDSCHMIDT, M. C. B.; ZANIBONI, M. C.; PROVENZA, J. R.; ARRUDA, L. Erupção liquenóide: secundária ao uso de adalimumabe? **Rev. Bras. Reumatol.**, São Paulo, v. 48, n. 2, p. 25-30, 2008.

GOMES, M. J. V. M. ;REIS, A. M. M. **Ciências Farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar**, de. 1 ed. São Paulo: Atheneu, 2001. cap.7, p.125-146

GOTTLIEB, A. B. Infliximab for psoriasis. **J. Am. Acad. Dermatol.**, v. 49, p. S112-S117, 2003.

HAUSMANN, O. V.; SEITZ, M.; VILLIGER, P. M.; PICHLER, W. J. The complex clinical picture of side effects to biologicals. **Med. Clin. N. Am.**, v. 94, n. 4. p. 791–804, July 2010.

HYRICH, K. L.; LUNT, M.; WATSON, K. D.; SYMMONS, D. P. M.; SILMAN, A. J. Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor – agent in patients with rheumatoid arthritis. Results from a Large UK National Cohort Study. **Arthritis Rheum.**, v. 56, p.13-20, 2007.

JARVIS, B.; FAULDS, D. Etanercept: a review of its use in rheumatoid arthritis. **Drugs**, v. 57, p. 945-946, 1999.

KEANE J.; GERSHON, S.; WISE, R. P.; MIRAIBILE-LEVENS, E.; KASZNICA, J.; SCHWIETERMAN, W. D. *et al.* Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. **N. Engl. J. Med.**, v. 345, p. 1098-1104, 2001.

KOUBERTI, I. S.; BOUMPAS, D. T. Biological Therapies of Autoimmune Diseases. *Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy*, v.4, n.1, p. 41-26, 2005.

LEE, H. H.; SONG, I. H.; FRIEDRICH, M.; GAULIARD, A.; DETERT, J.; RÖWERT, J.; AUDRING, H.; KARY, S.; BURMESTER, G. R.; STERRY, W.; WORM, M. Cutaneous side-effects in patients with rheumatic diseases during application of tumour necrosis factor- α antagonists. **Br. J. Dermatol.**, v. 156, p. 486–491, 2007.

LIMA, E. A.; LIMA, M. A. Imunopatogênese da psoríase: revisando conceitos. **An. Bras. Dermatol.**, v. 86, n. 6, p. 1151-1158, 2011.

MAGALHÃES, S. M. S.; CARVALHO, W. S. Reações adversas a medicamentos. *In: GOMES, M. J. V. M.; REIS, A. M. M. Ciências farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar*. 1. ed. São Paulo: Atheneu, 2003. cap. 7, p. 125-145.

MARKHAM, A.; LAMB, H.M., Infliximab: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. **Drugs**, v. 59, p. 1341-1359, 2000.

MARTIN, P.; MEDEIROS, A. C.; SCHAINBERG, C. G.; Antagonistas do fator de necrose tumoral: estrutura, função e riscos de tuberculose. **Rev. Bras. Reumatol.**, v. 46, n.2, p. 126-133, mar./abr. 2006.

MENTER, A.; GOTTLIED, A.; FELDMAN, S. R.; VAN VOORHEES, A. S.; LEONARDI, C. L.; GORDON, K. B.; LEBWOHL, M.; KOO, J. Y.; ELMETS, C. A.; KORMAN, N. J.; BEUTNER, K. R.; BHUSHAN, R. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. **J. Am. Acad. Dermatol.**, v. 58, n. 5, p. 826–850, 2008.

MIELE, E.; MARKOWITZ, J.E.; MAMULA, P.; BALDASSANO, R.N. Human antichimeric antibody in children and young adults with inflammatory bowel disease receiving infliximab. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.**, v.38, p.502 - 508, 2004.

MIRAKIAN, R.; EWAN, P. W.; DURHAM, S. R.; YOULTEN, L. J.; DUGUÉ, P.; FRIEDMANN, P. S.; ENGLISH, J. S.; HUBER, P. A.; NASSER, S. BSACI guidelines for the management of drug allergy. **Clin. Exp. Allergy**, v.39, n.1, p.43-61, 2009.

MONTASTRUC, J. L.; LAPEYRE-MESTRE, M.; BAGHERI, H.; FOOLADI, A. Gender differences in adverse drug reactions: analysis of spontaneous reports to a Regional Pharmacovigilance Centre in France. **Fundam. Clin. Pharmacol.**, v.16, n.5, p.343-346, 2002.

MORELAND, L.W.; WEINBLATT, M.E.; KEYSTONE, E.C.; KREMER, J. M.; MARTIN, R. W.; SCHIFF, M. H.; WHITMORE, J. B.; WHITE, B. W. Etanercept treatment in adults with established rheumatoid arthritis: 7 years of clinical experience. **J. Rheumatol.**, v. 33, n. 5, p. 854-861, 2006.

MOTA, L. M. H.; CRUZ, B. A., BRENOL, C. V.; PEREIRA, I. A.; FRONZA, L. S. R.; BERTOLO, M. B.; FREITAS, M. V. C.; SILVA, N. A.; LOUZADA JUNIOR, P.; GIORGI, R. D. N.; LIMA, R. A. C.; PINHEIRO, G. R. C. Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide. **Rev. Bras. Reumatol.**, v. 52, n. 2, p. 135-174, 2012.

MPOFU, S.; FATIMA, F.; MOOTS, R. J. Anti-TNF- α therapies: they are all the same (aren't they?) **Rheumatology**, v. 44, p. 271–273, 2005.

NAGAO-DIAS, A. T.; COELHO, H. L. L.; SOLÉ, D. Reações adversas a medicamentos. In: LOPES, F. A.; CAMPOS J. R. **Tratado de pediatria** 1. ed. São Paulo: Manole, 2007. cap. 10, p. 516-524.

NAGAO-DIAS, A. T.; NUNES, P. B.; COELHO, H. L. L.; SOLÉ, D. Reações alérgicas a medicamentos. **J. Pediatr. (Rio J.)**, v.80, n.4, p.259-266, 2004.

PASTERNAK, J. Antagonistas do fator de necrose tumoral: estrutura, função e riscos de tuberculose. **Einstein**, v. 7, n. 1, p. 114-116, 2009.

PASTORE, S.; GUBINELLI, E.; LEONI, L.; RASKOVIC, D.; KORKINA, L. Biological drugs targeting the immune response in the therapy of psoriasis. **Biologics**, v. 2, p. 687–697, 2008.

PUCINO JUNIOR, F.; HARBUS, P. T.; GOLDBACH-MANSKY, R. Use of biologics in rheumatoid arthritis: where are we going? **Am. J. Health Syst. Pharm.**, v. 63, Suppl. 4, p. S19-41, 2006.

ROSA, M. B.; PERINI, E. Erros de medicação: quem foi? **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v. 49, p. 335-341, 2003.

SARROUH, B. F.; GAMBARATO, B. C.; RIVALDI, J. D.; SANTOS, D. T.; SILVA, S. S. Importância das Citoquinas no sistema Imunológico - Parte I: Propriedades e Características Funcionais. **Analytica**, São Paulo, v. 32, p. 42-48, 2008.

SCHEINBERG, A. M. Terapêutica biológica nas artrites inflamatórias. **Einstein**, v. 6, n. 1, p.175-177, 2008.

SCHEINBERG, M. Doenças Imunológicas de Natureza Reumática. In: GELLER, M.; SCHEINBERG, M. **Diagnóstico e tratamento das doenças imunológicas**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005. cap.36, p.281-296.

SOUZA, A. W. S.; MESQUITA-JUNIOR, D.; ARAÚJO, J. A. P.; CATELAN, T. T. T.; CRUVINEL, W. M.; ANDRADE, L. E. C.; SILVA, N. P. Sistema imunitário: parte III. O delicado equilíbrio do sistema imunológicos entre os polos de tolerância e autoimunidade. **Rev. Bras. Reumatol.**, v.50, n.6, p.665-679, 2010.

SOUZA, M. M.; BELASCO, A.G.S.; AGUILAR-NASCIMENTO, J. E. Perfil Epidemiológico dos Pacientes Portadores de Doença Inflamatória Intestinal do Estado de Mato Grosso. **Rev. Bras. Coloproct.**, v. 28, n. 3, p. 324-328, 2008.

STEINWURSZ, F. Doenças Imunológicas do Trato Gastrointestinal. In: GELLER, M.; SCHEINBERG, M. **Diagnóstico e tratamento das doenças imunológicas**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005. cap.43, p.357-364.

STRANGFELD, A.; LISTING, J.; HERZER, P.; LIEBHABER, A.; ROCKWITZ, K.; RICHTER, C.; ZINK, A. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF- alpha agents. **JAMA**, v. 301, p. 737, 2009.

TEIXEIRA, F. M.; VASCONCELOS, L. M.; ROLA, C. A.; PRATA DE ALMEIDA, T. L.; VALENÇA JUNIOR, T.; NAGAO-DIAS, A. T. Secondary leprosy infection in a patient with psoriasis during treatment with infliximab. **J. Clin. Rheumatol.**, v. 17, n.5, p. 269-271, 2011.

TORIGOE, D. Y. ; LAURINDO, Y. M. M. Artrite Reumatóide e Doenças Cardiovasculares. **Rev. Bras. Reumatol.**, v. 46, supl. 1, p. 60-66, 2006.

TUTUNCU, Z.; KAVANAUGH, A. Anticytokine Therapies. In: HARRIS JUNIOR, E. D.; BUDD, R. C.; FIRESTEIN, G. S. *et al.* (Ed.). **Kelley's Textbook of Rheumatology**. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005. cap. 61.

WALLIS, R.S. Tumour necrosis factor antagonists: structure, function, and tuberculosis risks. **Lancet Infect. Dis.**, v. 8, p. 601– 611, 2008.

WEINBLATT, M. E.; KEYSTONE, E. C.; FURST, D. E.; MORELAND, L. W.; WEISMAN, M. H.; BIRBARA, C. A. *et al.* Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the Armada trial. **Arthritis Rheum.**, v. 48, p. 35-45, 2003.

WICK, M. C. *et al.* Adalimumab restores clinical response in patients who have lost response to infliximab (Remicade) or Etanercept (Embreli): Data from the STURE registry. **Ann. Rheum. Dis.**, v. 63, Suppl.1, p. 260, 2004.

WONG, A. F.; MARCELO, C. M.; SANDRON, C. A. Análise descritiva da segurança das drogas anti-TNF utilizando dados do Centro Colaborativo Internacional de Monitoramento de Medicamentos, o Uppsala Monitoring Centre (UMC) da Organização Mundial da Saúde (OMS). **Rev. Bras. Med.**, v. 64, n. 7, p. 323-333, 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION WHO Department of Essential Drugs and Medicines. The Uppsala Monitoring Centre. The importance of pharmacovigilance: safety monitoring of medicinal products. Geneva; 2002.

Tratamento:Medicamento anti -TNF- α em uso: _____

Início: __/__/__ Término: __/__/__

Faz uso de outro medicamento em associação? () Sim () Não Qual? _____

Já fez uso de outro fármaco anti-TNF- α ? () Sim () Não Qual? _____

Motivo da mudança de tratamento: _____

Reação ao medicamento: () Sim () Não

Data da Reação: __/__/__

Tempo de ocorrência: () Durante o tratamento () Após o tratamento

Medicamento	Via de administração	Posologia	Intercorrência	Conduta Terapêutica

Histórico da intercorrência:

Manejo Terapêutico:

Outras observações:

Dados Laboratoriais:

() Histopatológico:

Outros Exames:

Exame	Data	Resultado	Observação

ANEXO : Parecer ético

HUWC/UFC
Comitê de Ética em Pesquisa
Cód CEP. 077.07.11



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Rua Capitão Francisco Pedro, 1290 – Rodolfo Teófilo – 60.430-370 – Fortaleza-CE
FONE: (85) 3366-8589 / 3366-8613 E-MAIL: cephuwc@huwc.ufc.br

Protocolo nº: 077.07.11

Pesquisador(a) Responsável: Aparecida Tiemi Nagao Dias

Departamento / Serviço:

Título do Projeto: "Investigação de eventos adversos em pacientes ambulatoriais submetidos ao tratamento com anti-TNF's."

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídio analisou na reunião do dia 01/08/11 o projeto de pesquisa supracitado e baseando-se nas normas que regulamentam a pesquisa em seres humanos, do Conselho Nacional de Saúde (Resoluções CNS 196/96, 251/97, 292/99, 303/00, 304/00, 347/05, 346/05), resolveu classificá-lo como: **APROVADO.**

Salientamos a necessidade de apresentação de relatório ao CEP-HUWC da pesquisa dentro de 12 meses (data prevista: 02/08/2012).

Fortaleza, 02 de agosto de 2011.

Maria de Fátima de Souza

Dra. Maria de Fátima de Souza
Coordenadora do CEP - HUWC