

Caracterização de reações adversas associados ao uso de medicamentos biológicos em um Hospital Universitário Professor Edgar Santos em Salvador, Bahia

Characterization of adverse reactions associated with the use of biological medicines in a University Hospital Professor Edgar Santos in Salvador, state of Bahia

Talita Karen Santos Barros Magalhães
Enfermeira, Especialista em
Metodologia do Ensino Superior (FAEL).
Salvador, Bahia.

Charleston Ribeiro Pinto
Professor Adjunto. Curso de
Bacharelado em Farmácia,
Departamento de Química e Exatas,
Universidade Estadual do Sudoeste da
Bahia, Jequié (BA) Brasil.

Resumo: Os medicamentos biológicos assumiram papel importante no tratamento de doenças autoimunes em todo o mundo. No Brasil, há poucos estudos que avaliam a segurança do uso de novos biológicos. O principal objetivo deste estudo é determinar a frequência das reações adversas a medicamentos associados ao uso de medicamentos modificadores do curso da doença biológicos entre pacientes acompanhados em um Centro de Infusão. Trata-se de um estudo de coorte com coleta de dados prospectiva e retrospectiva envolvendo pacientes recrutados no Centro de Infusão Biológicos do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos em Salvador, Bahia. Os resultados mostram que os pacientes afetados por artrite reumatoide e tratados com produtos biológicos apresentavam eventos adversos leves a moderados e foi observado a necessidade no aumento da notificação das RAMs. Conclui-se que as reações adversas do tipo B ocorreram em baixíssima frequência e que há necessidade do aumento da notificação das reações adversas a medicamentos para que seja possível o desenvolvimento de pesquisas com dados mais assertivos e completos.

Palavras-chave: farmacovigilância; medicamentos biológicos; eventos adversos.

Abstract: Biological medicines have played an important role in the treatment of autoimmune diseases worldwide. In Brazil, there are few studies that assess the safety of using new biologics. The main objective of this study is to determine the frequency of adverse drug reactions associated with the use of biologic disease-modifying drugs among patients followed at an Infusion Center. This is a cohort study with prospective and retrospective data collection involving patients recruited at the Biological Infusion Center of the Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos in Salvador, Bahia. The results show that patients affected by rheumatoid arthritis and treated with biologics had mild to moderate adverse events and there was a need to increase the reporting of ADRs. It is concluded that type B adverse reactions occurred at a very low frequency and that there is a need to increase the reporting of adverse drug reactions so that research with more assertive and complete data is possible.

Keywords: pharmacovigilance; biologic drugs; adverse events.

Introdução

Os medicamentos biológicos vem conquistando importância no tratamento de doenças autoimunes em todo o mundo. É possível definir medicamento biológico como:

Um medicamento de origem biotecnológica, constituído essencialmente por proteínas recombinantes, obtidas por técnicas de engenharia genética que usam sistemas vivos, como células vegetais, células animais, bactérias e fungos para a sua produção.¹

Em 1982, as pessoas tiveram acesso ao primeiro produto farmacêutico desenvolvido por meio desta tecnologia: a insulina humana produzida em cultura de uma bactéria geneticamente modificada.²

No Brasil existem poucos estudos que avaliam a segurança do uso de novos biológicos. A Sociedade Brasileira de Reumatologia assumiu a responsabilidade do projeto, denominado BIOBADABRASIL, que é o registro brasileiro de monitorização de terapias biológicas em doenças reumáticas.³

Através da monitorização contínua e efetiva da segurança dos medicamentos biológicos é possível inspirar e construir a confiança dos pacientes e profissionais de saúde e da sociedade como um todo. Desta forma, é fundamental que durante todo o ciclo de vida do medicamento a sua segurança seja monitorizada, não só para a detecção eficaz e precoce de reações adversas, como para trazer novas evidências relativas ao seu perfil de segurança.⁴

A monitorização permitirá a identificação precoce de reações adversas desconhecidas até o momento, identificação do aumento de frequência das reações conhecidas e desconhecidas, a identificação de fatores de risco e possíveis mecanismos subjacentes a essas.⁴

Há poucos estudos de segurança no uso de medicamentos biológicos, dentre um deles, pode-se destacar Noblat e colaboradores,⁵ o percentual de pacientes admitidos por RAM foi de 0,56% (212/37658); a prevalência ajustada aos expostos foi de 2,1% (212/10276), sendo o total de reações 316 nos 212 pacientes admitidos. Os principais órgãos e sistemas afetados foram: sistema hematológico, gastrointestinal, fígado e vesícula biliar e sistemas nervoso central e periférico.

Com o intuito de contribuir com as pesquisas acadêmicas, o objetivo deste estudo foi determinar a frequência das reações adversas a medicamentos (RAMs) associados ao uso de medicamentos modificadores do curso da doença (MMCDs) biológicos entre pacientes acompanhados em um Centro de Infusão.

Métodos

Desenho do estudo

Trata-se de um estudo de coorte com coleta de dados prospectiva e retrospectiva envolvendo pacientes recrutados no Centro de Infusão de Biológicos do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos (HUPES) em Salvador, Bahia.

População do estudo

Foram incluídos no estudo indivíduos do sexo masculino e feminino em uso de algum MMCD biológico entre o período de julho de 2013 a agosto de 2018. Foram excluídos da análise pacientes com informações insuficientes em prontuários, como nome incompleto ou ausência de data de nascimento.

Coleta de dados

As características sociodemográficas (idade, gênero e raça) e clínicas (medicamento biológico em uso e comorbidades) dos pacientes foram coletadas em prontuário utilizando um formulário padronizado. As reações adversas relacionadas aos medicamentos biológicos foram notificadas pela equipe assistencial do Centro de Infusão para o Centro de Farmacovigilância do Referido Hospital. As reações adversas reportadas foram analisadas e validadas através de quatro diferentes algoritmos: Naranjo et al. (1981), Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM), Organização Mundial da Saúde (OMS) e União Europeia. O RUCAM, método utilizado neste estudo para validação de reação adversa com associação entre injúria hepática e o medicamento envolvido. Trata-se de uma escala composta por sete critérios para avaliação da causalidade, através da qual também é possível acessar o tipo da reação: colestática, hepatocelular ou mista.

O Centro de Farmacovigilância do Complexo HUPES foi criado no ano 2000 com o objetivo de promover a cultura de notificação de reações adversas na instituição, conhecer o perfil de segurança dos medicamentos utilizados no hospital, identificar eventos adversos graves e raros ou modificações na frequência de reações adversas conhecidas e contribuir para o uso racional de medicamentos na instituição. O Centro realiza avaliações de causalidade a partir de notificações espontâneas de suspeitas de RAM e também realiza Farmacovigilância ativa por meio da monitorização intensiva de medicamentos-alvo e do acompanhamento de pacientes. Em caso de suspeitas de RAM, os farmacêuticos registram em prontuário as reações adversas suspeitas e notificam o Centro de Farmacovigilância para realização conjunta da avaliação de causalidade.

Características do local onde o estudo foi realizado

Trata-se de um Hospital Universitário, o qual possui um Centro de Infusão, onde há dispensação gratuita de medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, nas linhas de cuidado artrite reumatoide, espondilite anquilosante e psoríase além da administração de medicamentos biológicos. O Centro é composto por uma equipe multidisciplinar formada por médicos, farmacêuticos e enfermeiros. Durante a rotina de atendimentos os profissionais monitoram a segurança do uso dos medicamentos e são treinados a

realizarem a notificação voluntária de suspeita de reação adversa.

Análise estatística

A análise dos dados foi feita através do programa *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). Foram utilizados os parâmetros de estatística descritiva, adotando-se as medidas de tendência central e de dispersão, e cálculos de frequências simples e relativas.

Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Complexo HUPES sob o número CAAE 89660418.8.0000.0049.

Resultados e Discussão

Preliminarmente é preciso apresentar a classificação das RAM e os algoritmos que possibilitam a demonstração da relação de causalidade, que é um dos fatores de análise. Para o desenvolvimento desse trabalho, conforme mencionado acima, foram utilizados para a validação de dados quatro algoritmos distintos: Naranjo et al. (1981), RUCAM, OMS e União Europeia.

Segundo a OMS,⁴ as RAM são classificadas em seis categorias para o estabelecimento da causalidade, dispostas na tabela abaixo.

Tabela 1. Salvador, Bahia, Brasil (2013-2018)

Categoria	Descrição
Definida	Evento que ocorre em espaço de tempo plausível em relação à administração do medicamento e não pode ser explicado por doença ou por uso de outros medicamentos. A resposta da suspensão é clinicamente plausível.
Provável	Evento clínico apresentado em período de tempo razoável, improvável de ser atribuído a uma doença concomitante ou outros medicamentos. A resposta da suspensão é clinicamente razoável.
Possível	Evento clínico apresentado em período de tempo razoável, mas também pode ser explicado por doença concomitante ou outros medicamentos.
Improvável	Evento clínico que apresenta uma relação temporal que torna improvável a relação casual para explicação plausível.
Condicional/ Não classificada	Evento clínico notificado como reação adversa, porém necessitam de mais dados para análise.
Não acessível/ Não classificável	Sugere uma reação adversa que não pode ser avaliada ou verificada.

Fonte: OMS, 2005.

Por sua vez, a União Europeia classifica em três categorias. A “Categoria A” é aplicada quando existem razões e documentos que estabelecem a relação de causalidade, podendo então ser plausível ou provável. A “Categoria B” é utilizada nas situações em que as informações são suficientes para a aceitação da possibilidade da relação causal, não sendo inverossímil, porém ainda é considerada incerta. E, finalmente, a “Categoria O” aplica-se quando por alguma razão não é avaliável, por falta de uma causa ou por dados contraditórios.⁴

Tendo já apontado as classificações, passemos para os algoritmos. O mais difundido e utilizado é o desenvolvido por Naranjo juntamente com outros pesquisadores no ano de 1981. O referido algoritmo é composto por dez perguntas com respostas objetivas “Sim”, “Não” e “Desconhecido”, a cada resposta é atribuída um valor que no final será somado para o estabelecimento da relação de causalidade.

Outro algoritmo é conhecido por seu termo em língua em inglesa: Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM). A RUCAM é um algoritmo com um questionário detalhado que passando por sete eixos: tempo do surgimento do evento, duração da reação, fator de risco, terapia concomi-

tante, exclusão de outras coisas, dados prévios de hepatotoxicidade e readministração, em cada ponto trazido na RUCAM há um escore correspondente que deve ser somado ao final, podendo ser atribuído uma pontuação de igual ou menor que zero até oito.

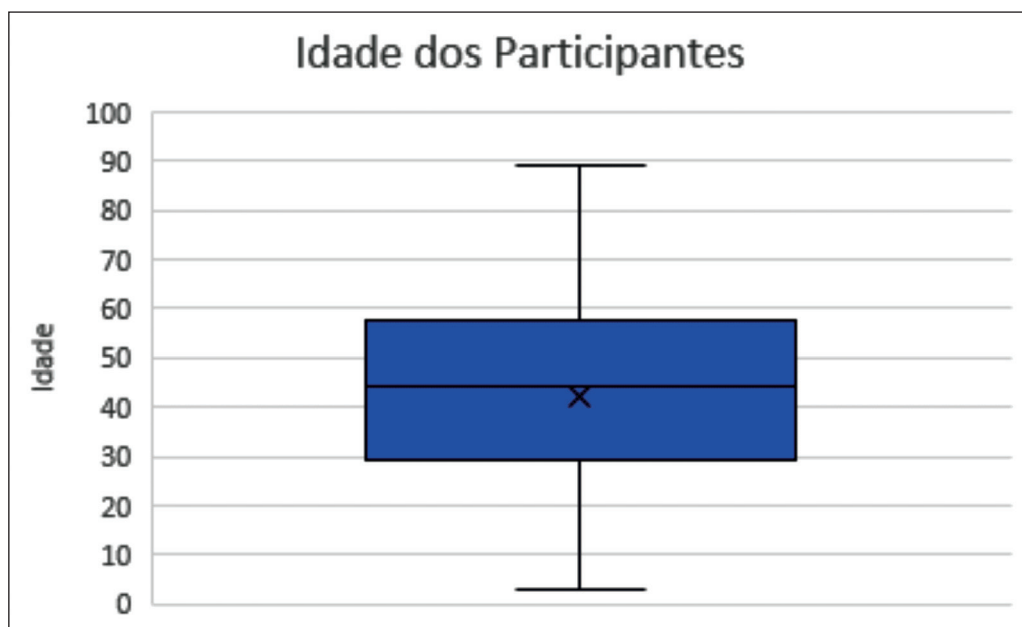
Assim como no algoritmo de Naranjo, ao final do RUCAM a pontuação final pode afirmar a relação de causalidade, a somatória final classifica as RAMem: altamente provável, provável, possível, improvável e diagnóstico incerto. A RUCAM também se serve dos conceitos hepatocelular, colestásico e misto para obter uma maior precisão.

Não obsta afirmar cada um dos quatro tem suas contribuições próprias e momentos adequados para a utilização.

Sucedemos, então, para a os resultados da presente pesquisa. Primeiramente foram investigadas as características sociodemográficas dos participantes. A amostra foi composta predominantemente de participantes do sexo feminino (n = 34; 82,9%). Assim como no estudo de Barbieri,⁶ “os resultados revelam uma prevalência de mulheres afetadas por doenças reumatológicas”.

A distribuição de participantes por raça pode ser observada na Figura 1. Como pode ser observado

Figura 1. Distribuição de participantes por raça.



na figura, a raça mais prevalente na amostra foi a parda ($n = 16$; 39,0%).

A distribuição da amostra por idade foi então investigada. Os resultados destas análises podem ser consultados na Figura 2. Observa-se que houve uma variação dentro da faixa etária entre 3 e 89 anos, com mediana de 44 anos e intervalo interquartil igual a 29 a 56 anos.

Investigou-se a frequência e tipos de RAM apresentadas pelos pacientes. Participantes apresentaram

no mínimo 1 e no máximo 4 RAMs, com a maior parte da amostra ($n = 24$; 58,5%) apresentando uma RAM apenas. Estes dados são apresentados na Figura 3.

Os tipos de RAM por órgãos e sistemas são apresentadas na Tabela 1. Foram observadas 67 RAMs no total, sendo reações de pele ($n = 21$; 31,3%), gerais ($n = 16$; 23,9%) e respiratórias ($n = 15$; 22,4%) as mais frequentes. A frequência dos demais tipos de reação, assim como as respectivas subcategorias, podem ser observadas na Tabela 2.

Figura 2. Bloxplot da idade dos participantes do estudo.

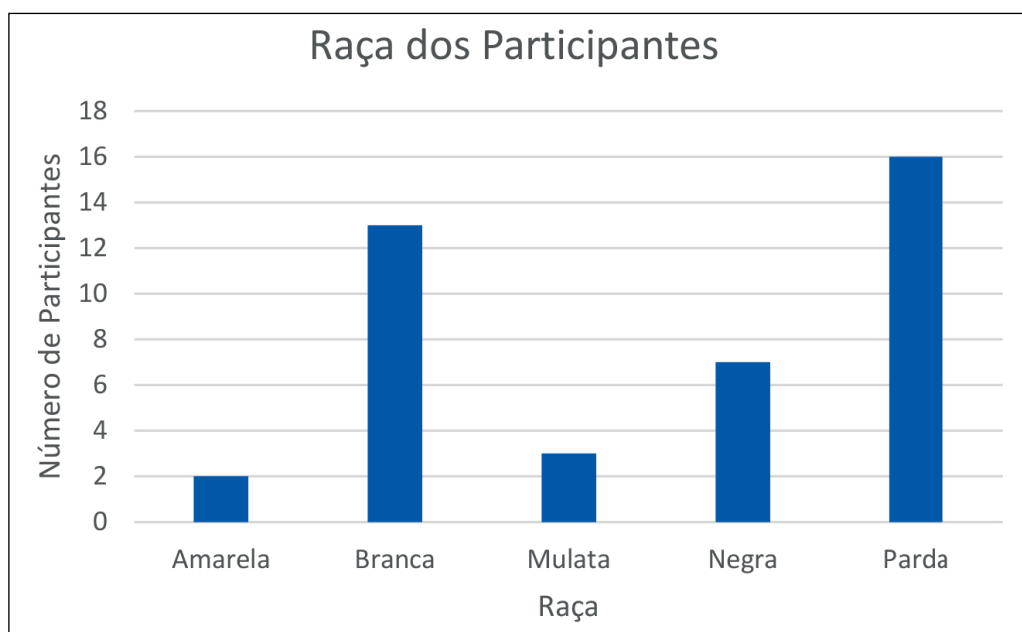


Figura 3. Número de RAMs por paciente.

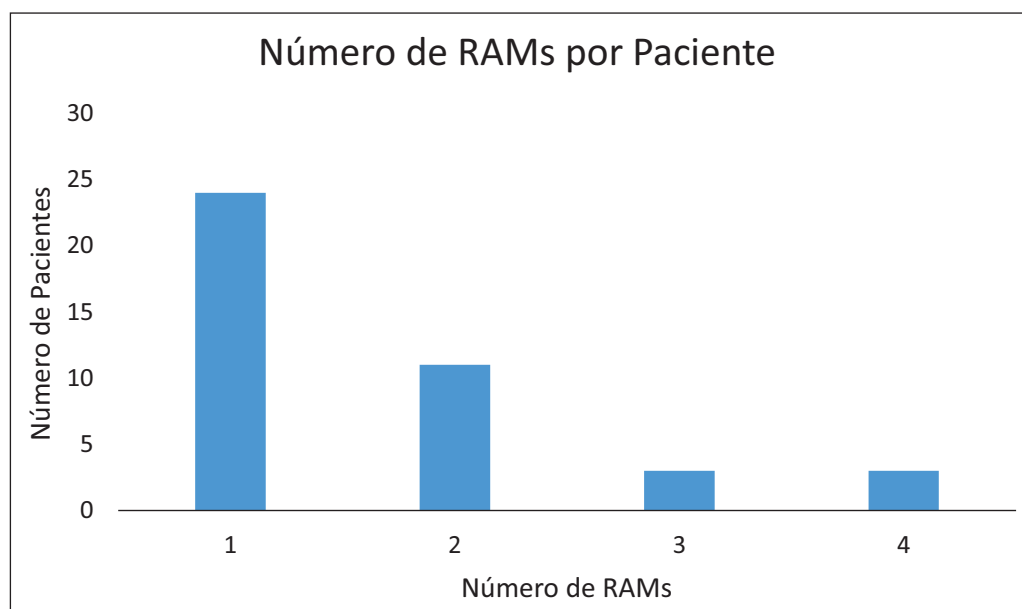


Tabela 2. Distribuição das RAM de acordo com órgãos e sistemas observadas na amostra.

Categoria de RAM	Reação Adversa	n (%)	Total, n (%)
Pele			21 (31.3%)
	Prurido	8 (38,1)	
	Urticária	4 (19,0)	
	Erupção bolhosa	2 (9,5)	
	Dermatite	1 (4,8)	
	Erupção cutânea	1 (4,8)	
	Psoríase pustulosa	1 (4,8)	
	Rash	1 (4,8)	
	Rash pruriginoso	1 (4,8)	
	Rubor	1 (4,8)	
	Rubor facial	1 (4,8)	
Geral			16 (23.9%)
	Cefaleia	4 (25.0%)	
	Anafilaxia	2 (12.5%)	
	Dor no peito	2 (12.5%)	
	Reação anafilática	2 (12.5%)	
	Calafrio	1 (6.2%)	
	Edema palpebral	1 (6.2%)	
	Febre	1 (6.2%)	
	Queimação	1 (6.2%)	
	Sensação de aperto na garganta	1 (6.2%)	
	Tosse seca	1 (6.2%)	
Respiratória			15 (22.4%)
	Dispneia	6 (40.0%)	
	Desconforto respiratório	3 (20.0%)	
	Tosse	3 (20.0%)	
	Tosse seca	2 (13.3%)	
	Tosse persistente	1 (6.7%)	
Cardiovascular			4 (6.0%)
	Aumento da pressão arterial	1 (25.0%)	
	Cianose de extremidades	1(25.0%)	
	Hipotensão	1(25.0%)	
	Palpitações	1(25.0%)	
SNCP			4 (6.0%)
	Rouquidão	2 (50.0%)	
	Tontura	1 (25.0%)	
	Tremor em MMII	1 (25.0%)	
GI			3 (4.5%)
	Náuseas	3 (100%)	
SNA			1 (1.5%)
	Boca seca	1 (100%)	
Hepática			1(1.5%)
	Elevação de transaminases	1 (100%)	
Metabolismo			1(1.5%)
	Enzimas pancreáticas aumentadas	1 (100%)	
Orofaringea			1(1.5%)
	Garganta irritada	1 (100%)	

O resultado dos dados dos 33 pacientes afetados por artrite reumatoide e tratados com produtos biológicos durante um período de estudo de seis anos aponta que os eventos adversos relatados eram leves a moderados. No estudo de Romeu,⁷ o sistema tegumentar também foi o mais afetado pelas reações adversas sendo responsável por 59,3% dos sintomas, destacando-se a urticária (23,0%); prurido (16,7%) e rash cutâneo (5,9%).

A tabela abaixo aponta a frequência das RAM em face aos fármacos utilizados. A frequência absoluta corresponde à quantidade de pacientes que relatam a RAM específica, e a frequência relativa foi calculada tomando o número total de pacientes que foram tratados o determinado medicamento em face do número dos que apresentaram RAM.

A revisão bibliográfica destaca a importância da farmacovigilância no contexto hospitalar. Mota⁸ apresenta alguns resultados semelhantes ao da presente pesquisa no que tange as reações infusionais e

reações adversas cutâneas nos pacientes do estudo.

Conforme Reis,⁹ a identificação e a análise da relação de causalidade por meio dos algoritmos no âmbito hospitalar permite que seja aferido a segurança dos medicamentos e a compressão das complexidades. Ao relacionar com o objeto de estudo do presente artigo, pode-se afirmar que ao identificar a RAM foi possível também observar os riscos do chamados medicamentos biológicos.

Conclusão

Este estudo visou analisar as reações adversas associadas ao uso de medicamentos biológicos em uma amostra de pacientes no Centro de infusão de um hospital universitário em Salvador, Bahia.

Conclui-se que as reações adversas do tipo B, que apresentam efeitos farmacológicos completamente inesperados e anormais e não dependem da dose, ocorreram em baixíssima frequência.

Tabela 3. Frequência e reações adversas

Medicamento	ATC	RAM's	Frequência absoluta	Frequência relativa
Adalimumabe	L04AB04	Erupção bolhosa	1	25%
		Prurido	1	25%
		Rash pruriginoso	1	25%
		Psoríase pustulosa	1	25%
Abatacepte	L04AA24	Urticária	1	33,3%
Etanercept	L04AB01	Erupção bolhosa	1	33,3%
		Prurido	1	33,3%
		Dermatite	1	33,3%
Golimumabe	L04AB06	Prurido	1	100%
Tocilizumabe	L04AC07	Urticária	1	42,85%
		Prurido	1	42,85%
		Rubor	1	42,85%
		Rubor facial	1	42,85%
		Erupção	1	42,85%
		Rouquidão	1	42,85%
Rituximabe	L01XC02	Urticária	1	28,57%
		Rouquidão	1	28,57%

Nota-se a necessidade de mais estudos em centros reumatológicos para aumentar as informações sobre a eficácia e os perfis de segurança dos medicamentos anti-reumáticos modificadores de doenças biológicas (bDMARDs).

Além disso, foi observado que é preciso um aumento da notificação das RAM para que seja possível o desenvolvimento de pesquisas com dados mais assertivos e completos. A notificação e a própria farmacovigilância precisam de mais espaços no ambiente acadêmico e na rotina hospitalar de maneira mais integralizada.

Referências

- 1 Carneiro, Ana Luísa Nunes. Medicamentos biológicos em Portugal. 2020. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10284/9314>.
- 2 Pfizer. **A revolução dos medicamentos biológicos**. Disponível em: <https://www.pfizer.com.br/sua-saude/biossimilares/medicamentos-biologicos>. Acesso em 18 set 2020.
- 3 Sociedade Brasileira de Reumatologia. BIOBADABRASIL. Registro brasileiro de monitorização de terapias biológicas em doenças reumáticas. 2009.
- 4 Organização Mundial de Saúde. **Monitorização da segurança de medicamentos: diretrizes para criação e funcionamento de um Centro de Farmacovigilância** / Organização Mundial da Saúde. Brasília.p. 30. 2005.
- 5 Noblat, A.C.B. et all. Prevalência de admissão hospitalar por reação adversa a medicamentos em Salvador, BA. Revista da Associação Médica Brasileira, v. 57, n. Ver. Assoc. Med. Bras. , 2011 57 (1), jan. 2011.
- 6 Barbieri, MA; Cicala, G .; Cutroneo, PM; Geratana, E .; Palleria, C .; De Sarro, C .; Vero, A .; Iannone, L .; Manti, A .; Russo, E .; De Sarro, G .; Atzeni, F .; Spina, E. **Perfil de Segurança de Produtos Biológicos Usados em Reumatologia: Um Estudo Italiano de Farmacovigilância Prospectiva**. *J. Clin. Med.* 2020 , 9 , 1227.
- 7 Romeu, GA, Távora, MRF, costa, AKMD, Souza, MOBD, & Gondim, APS (2019). Notificação de reações adversas em hospital sentinela de Fortaleza - Ceará. *Revista Brasileira De Farmácia Hospitalar E Serviços De Saúde* , 2 (1). Obtido em <https://www.rbfhss.org.br/sbrafh/article/view/91>
- 8 Mota, Lúcia. et al. **Segurança do uso de terapias biológicas para o tratamento de artrite reumatoide e espondiloartrites**. Revista Brasileira de Reumatologia. v. 55, n.3, 2015, p. 281-309
- 9 Reis, Adriano. **Reações adversas a medicamentos**. In: Farmacovigilância: gerenciamento de riscos da terapia medicamentosa para a segurança do paciente. Organização: Helaine Carneiro Capucho, Felipe Dias Carvalho, Silva Helena de Bortoli Cassiani. São Caetano do Sul: Yendis Editora. 2011