



**CENTRO UNIVERSITÁRIO UNIFAMETRO
CURSO DE FARMÁCIA**

**ANDRESSA MARIA MARTINS MATOS
TAYNA BRITO FEITOSA**

**REAÇÕES ADVERSAS RELACIONADAS AO USO DE ANTICORPOS
MONOCLONAIS EM PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN: UMA REVISÃO
INTEGRATIVA**

**FORTALEZA
2022**

ANDRESSA MARIA MARTINS MATOS
TAYNA BRITO FEITOSA

REAÇÕES ADVERSAS RELACIONADAS AO USO DE ANTICORPOS
MONOCLONAIS EM PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN: UMA REVISÃO
INTEGRATIVA

Artigo TCC apresentado ao curso de Bacharel em Farmácia do Centro Universitário Fametro – UNIFAMETRO – como requisito para a obtenção do grau de bacharel, sob a orientação do profº. Me. Felipe Moreira de Paiva

FORTALEZA

2022

ANDRESSA MARIA MARTINS MATOS
TAYNA BRITO FEITOSA

REAÇÕES ADVERSAS RELACIONADAS AO USO DE ANTICORPOS
MONOCLONAIS EM PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN: UMA REVISÃO
INTEGRATIVA

Artigo TCC apresentado no dia 14 de dezembro de 2022 como requisito para a obtenção do grau de bacharel em Farmácia do Centro Universitário Fametro – UNIFAMETRO – tendo sido aprovado pela banca examinadora composta pelos professores abaixo:

BANCA EXAMINADORA

Prof^o. Me. Felipe Moreira de Paiva
Orientador – Faculdade Metropolitana da Grande Fortaleza

Prof^a. Dr^a. Suzana Barbosa Bezerra
Membro - Faculdade Metropolitana da Grande Fortaleza

Prof^o. Dr^a. Aline Holanda da Silva
Membro - Faculdade Metropolitana da Grande Fortaleza

Á Anderson Matos que há doze anos teve diagnóstico de Doença de Cronh, sua história serviu de inspiração para o tema deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos em especial ao nosso orientador Felipe Paiva, por sua dedicação e empenho, por nos proporcionar conhecimentos não apenas no sentido racional, mas pela manifestação do caráter e afetividade da educação no processo de formação profissional. Gratidão a todos os professores da Unifametro pela árdua dedicação, não somente por terem nos ensinado, mas por nos terem feito aprender ao longo destes cinco anos. A palavra mestre, nunca fará justiça aos professores dedicados aos quais sem nominar terão o nosso eterno agradecimento. Aos nossos pais e irmãos nossa eterna gratidão, não só pela força nos momentos difíceis, mas por toda a ajuda na realização de nossos sonhos. Sem o apoio de nossa família não teríamos conseguido completar essa jornada, eles foram nossa força ao longo do caminho, através de seu amor e palavras de incentivos vencemos todos os desafios.

Agradecemos, também, aos nossos amigos e colegas de classe que passaram por todas as situações e momentos difíceis conosco, tornando a jornada mais leve e repleta de alegrias.

A Deus, todo poderoso, pela força e proteção de sempre, ao longo deste processo complicado e desgastante, Deus nunca nos abandonou e nos fez ver o caminho, nos momentos em que pensamos em desistir.

“Nada te perturbe, nada te amedronte, tudo passa. A paciência tudo alcança a quem tem Deus nada falta, pois só Deus basta.”

(Santa Tereza D'avila)

Reações adversas relacionadas ao uso de anticorpos monoclonais em pacientes com Doença de Crohn: uma revisão integrativa

Andressa Maria Martins Matos¹

Tayna Brito Feitosa²

Felipe Moreira de Paiva³

RESUMO

A doença de Crohn (DC) é qualificada como uma doença inflamatória intestinal, autoimune, de caráter crônico, que pode afetar qualquer parte do trato digestivo. É uma patologia de difícil tratamento de etiologia e patogênese ainda não inteiramente conhecidas. A maioria das doenças autoimunes tem origem por uma desordem imunológica, a partir da ágil reação do sistema imune contra os componentes do próprio organismo. O presente estudo objetiva buscar na literatura científica as principais manifestações clínicas características de reações adversas a medicamento (RAM) decorrente do uso de anticorpos monoclonais em pacientes com Doença de Crohn. A busca foi realizada de forma online nas bases de dados da SCIELO, LILACS, PUBMED E MEDLINE, utilizando os descritores: Doença de Crohn, Anticorpos Monoclonais, Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos. Foram selecionados artigos publicados entre os anos de 2000 a 2022. As RAM encontradas foram o aparecimento de infecções, através de infecções oportunistas, lesões cutâneas, distúrbios gastrintestinais, reações à infusão, inflamação renal e osteonecrose. É importante ressaltar a necessidade de estudos mais aprofundados para avaliar a relação entre a suscetibilidade de reações adversas em pacientes com DC.

Palavras-chave: Doença de Crohn, Anticorpos Monoclonais, Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos

¹ Graduando do curso de Farmácia pela Faculdade Metropolitana da Grande Fortaleza – FAMETRO.

² Graduando do curso de Farmácia pela Faculdade Metropolitana da Grande Fortaleza – FAMETRO.

³ Profº. Orientador do curso de Farmácia da Faculdade Metropolitana da Grande Fortaleza – FAMETRO.

ABSTRACT

Crohn's disease is described as a chronic autoimmune inflammatory bowel disease that can affect any part of the digestive tract. It is a pathology of difficult treatment of etiology and pathogenesis not yet fully known. Most autoimmune diseases originate from an immunological disorder, from the agile reaction of the immune system against the components of the organism itself. The present study aims to search the scientific literature for the main characteristic clinical manifestations of adverse drug reactions resulting from the use of monoclonal antibodies in patients with Crohn's disease. The search was carried out online in the SCIELO, LILACS, PUBMED and MEDLINE databases, using the descriptors: Crohn's Disease, Monoclonal Antibodies, Side Effects and Adverse Reactions Related to Medications. Articles published between 2000 and 2022 were selected. The ADRs found were the appearance of infections, through opportunistic infections, skin lesions, gastrointestinal disorders, infusion reactions, kidney inflammation and osteonecrosis. It is important to emphasize the need for further studies to assess the relationship between the susceptibility of adverse reactions in patients with CD.

Key words: Crohn's Disease, Monoclonal Antibodies, Drug Related Side Effects and Adverse Reactions.

1 INTRODUÇÃO

A Doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória intestinal complexa e de etiologia multifatorial e está associada a fatores genéticos, imunológicos e ambientais, podendo afetar qualquer parte do tubo digestivo, caracterizada por um acometimento transmural, quando todas as camadas do intestino são acometidas. A DC normalmente se manifesta como uma inflamação intestinal aguda ou crônica, o processo inflamatório pode evoluir para uma das formas da doença sendo elas: uma forma fibrostenótica obstrutiva ou uma forma fistulosa penetrante, cada uma com diferentes tratamentos e prognósticos (FRIEDMAN; BLUMBERG, 2014).

A forma fibrostenótica obstrutiva é caracterizada por espessamento da parede do intestino e estreitamento do lúmen (canal) intestinal, o que pode causar obstrução. A forma fistulosa penetrante é caracterizada por fístulas, que são canais anormais que se formam entre o intestino e outros órgãos ou entre duas partes do intestino.

Diversos estudos indicam que a DC é caracterizada por uma resposta imune exagerada em indivíduos geneticamente suscetíveis, nesse caso, os macrófagos, neutrófilos e células T no intestino estão aumentados, conseqüentemente, há uma liberação de citocinas pró-inflamatórias e diminuição da apoptose celular, no entanto não há evidência que as células T reguladoras defeituosas estejam relacionadas com doenças, porém pode-se afirmar que as respostas imunes inatas são deficientes na DC (SARTOR, 2006).

A doença é caracterizada pela dor abdominal, diarreia, perda de peso, anemia e fadiga, sendo a diarreia com sangramento, o sintoma mais comum no momento do diagnóstico. O tratamento é determinado pelo tipo e gravidade da doença, bem como pelas necessidades e preferências do paciente. É importante tratar a doença de Crohn para evitar complicações graves, como obstrução intestinal, fístulas e abscessos. Devido à complexidade e a semelhança com outras doenças, o diagnóstico necessita de uma combinação entre a história clínica do paciente e dos resultados de exames endoscópicos, radiológicos, laboratoriais e histopatológicos (BRASIL, 2017).

O acompanhamento farmacológico é feito com aminossalicilatos, corticosteroides, antibióticos e imunossupressores e objetiva indução da remissão clínica, melhora da qualidade de vida e, após, manutenção da remissão, podendo ser necessário a realização de cirurgias. Quando há presença de fístulas, as opções são

Metronidazol, Azatioprina, Infliximabe ou Adalimumabe. Dependendo da fase da doença, podem ser usados corticosteroides como Prednisolona e Hidrocortisona (BRASIL, 2017).

As poucas pesquisas com terapia isolada com antibióticos para o controle da atividade inflamatória não têm mostrado resultados conclusivos. Além disso, a toxicidade pelo uso prolongado, como neuropatia periférica com metronidazol, bem como o potencial de indução de resistência antimicrobiana, têm sugerido que antimicrobianos isoladamente não devem ser indicados quando houver suspeita de complicação infecciosa, como abscessos, e para o tratamento de fístulas.

Pesquisas têm sido desenvolvidas com o objetivo de apresentar drogas mais efetivas. Dentre estas, destacam-se as drogas biológicas. O uso de medicamentos biológicos tem modificado a história natural da doença, com diminuição de cirurgias e hospitalizações, sendo cada vez mais essencial a aquisição de informações mais amplas sobre os pacientes que os utilizam. Entretanto tais medicamentos apresentam uma série de reações adversas eminentes, como, reações de hipersensibilidade incluindo erupção cutânea, urticária, reações no trato gastrointestinal como dor, diarreia e distúrbios do sistema nervoso, como tontura e cefaleia (CORREA et al., 2020).

As indicações clínicas atuais em relação à terapia biológica incluem a utilização de anticorpos monoclonais para o tratamento de doença intestinal moderada e grave em pacientes com doença de Crohn refratários ao tratamento convencional, assim como a forma fistulizante não responsiva ao tratamento cirúrgico ou farmacológico típico (PAPACOSTA et al., 2017).

Os anticorpos monoclonais são amplamente utilizados em doenças autoimunes, por se tratar de uma terapia alvo, com especificidade e alta seletividade. Sua utilização terapêutica nas doenças autoimunes consiste em tratar o sistema imunológico por meio de imunossupressores, estes têm ação de inibir as etapas iniciais do desenvolvimento da imunidade (FERREIRA; DE DEUS; ANTONACCI JUNIOR, 2021).

Nesse contexto, o objetivo principal do presente estudo é verificar por meio de uma revisão integrativa quais reações adversas podem estar presentes no tratamento com medicamentos inibidores do fator de necrose tumoral alfa (anti-TNF- α) em portadores da Doença de Crohn e as principais conclusões dos estudos analisados.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa. Realizada através de seis etapas: I- identificação da questão norteadora; II- estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão; III- definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados; IV- avaliação dos estudos incluídos; V- interpretação dos resultados e VI- apresentação da revisão integrativa e síntese do conhecimento (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

Na primeira etapa foi desenvolvida a seguinte questão norteadora: qual(is) a(s) relação(ões) das manifestações clínicas características de reações adversas decorrente do uso de anticorpos monoclonais em pacientes com Doença de Crohn?

Na segunda etapa foram definidos os critérios de inclusão e exclusão.

Foram incluídos no estudo artigos nos idiomas português, inglês e espanhol, publicados no período compreendido entre 2000 a 2022, e disponíveis de forma gratuita. O período de 2000 a 2022 foi escolhido devido a necessidade de que o estudo constituísse fontes de pesquisas mais atuais.

Foram excluídos os artigos que não abordavam sobre a temática da pesquisa, artigos em duplicata, pagos, aqueles em que não foi possível ter acesso ao texto completo e aqueles em que se considerou que o número de páginas seria insuficiente para uma análise de conteúdo profunda. Quanto ao último critério, excluiu-se os trabalhos que tivessem número de páginas menor que cinco.

Foram selecionados artigos disponíveis nas bases de dados: SCIELO, LILACS, PUBMED E MEDLINE.

Em consulta aos Descritores em Ciência da Saúde (DECS) da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) foram definidos os seguintes descritores: Doença de Crohn, Anticorpos Monoclonais, Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos. Utilizando as seguintes estratégias: “reações adversas e anticorpos monoclonais”, “reações adversas e doença de Crohn” e “anticorpos monoclonais e doença de Crohn”. A busca foi realizada no período de outubro a novembro de 2022 através de pesquisa online em plataformas de pesquisa científicas.

Na terceira etapa foi realizada a obtenção das informações dos artigos revisados, com o objetivo de sumarizar e organizar as informações necessárias para esse estudo. Para a coleta de dados, elaborou-se instrumento desenvolvido no programa Word® para a inserção das informações contidas nos artigos.

Na quarta etapa, foi realizada a avaliação dos estudos através da análise dos dados extraídos. Os artigos selecionados foram analisados detalhadamente de forma crítica, inicialmente com a leitura do título e do resumo dos textos na íntegra, buscando alcançar os objetivos propostos neste estudo.

Na quinta etapa, realizou-se a interpretação dos resultados, instante em que os principais resultados são analisados e fundamentados com o conhecimento teórico. Para a analisar e sintetizar os artigos que obedeceram aos critérios de inclusão, foi utilizado uma tabela construída principalmente para esse fim, que traz as seguintes variáveis: título do artigo, tipo de estudo, local de desenvolvimento, país em que foi realizado, ano de publicação, população e principais conclusões.

Na sexta e última etapa, contemplou-se as informações de cada artigo revisado de maneira sucinta e sistematizada, comprovando as evidências encontradas. A apresentação dos resultados e a discussão dos dados obtidos foram feitas de forma descritiva, possibilitando uma melhor avaliação da aplicabilidade da revisão integrativa elaborada, de forma a alcançar os objetivos desse método.

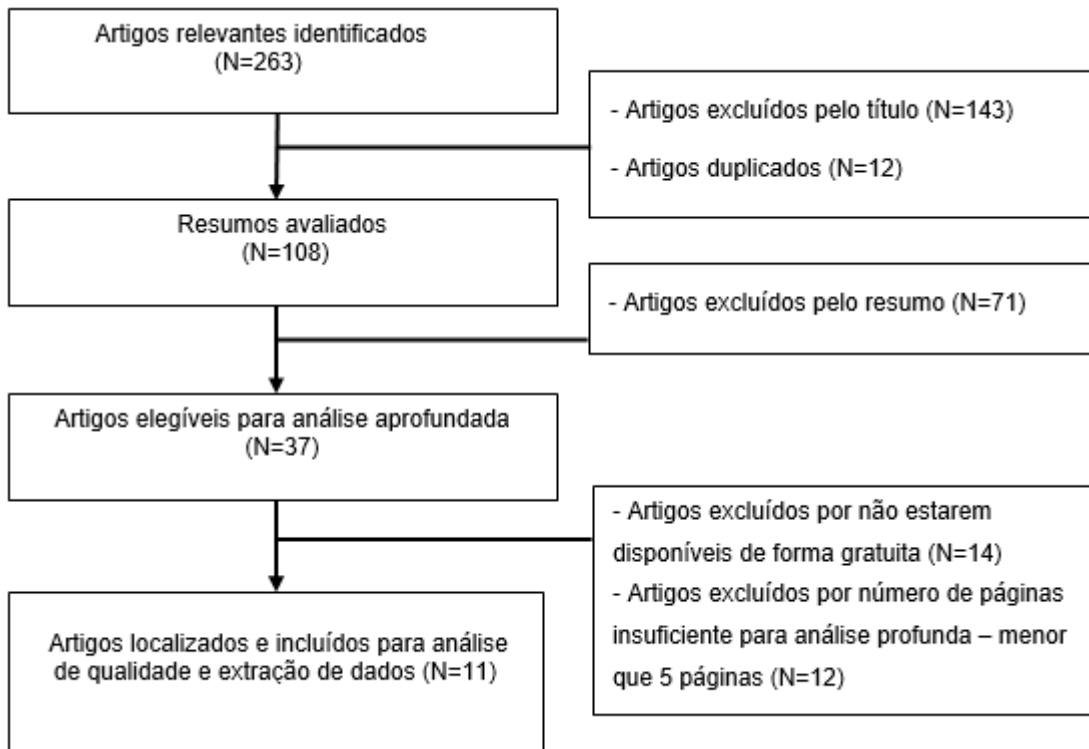
Quanto às questões éticas do estudo, verificou-se que o presente se encontra dentro das exigências, uma vez que não há uso de conflitos de interesse, falta de rigor científico ou plágio, não necessitando de Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

3 RESULTADOS

Foram encontrados no total 263 publicações. Foram excluídos 143 artigos pela leitura do título por não responderem à questão norteadora, e 12 artigos por estarem duplicados. Através da leitura dos resumos, foram excluídos 71 artigos, restando um total de 37 artigos para a leitura completa. Desses foram excluídos 14 artigos por não estarem disponíveis de forma gratuita e 12 artigos por apresentar um número de páginas insuficientes para uma análise aprofundada.

Após análise preliminar metodológica dos artigos selecionados para a presente revisão integrativa, chegou-se ao número de 11 trabalhos elegíveis para análise profunda, os quais foram utilizados na presente revisão. Do universo de artigos considerados aptos para o presente estudo, foram encontrados estudos com metodologias diversas. Entre eles, encontram-se: 5 relatos de caso, 3 estudos longitudinais e 3 pesquisas de campo.

Figura 1: Fluxograma de escolha dos estudos. Fortaleza, Ce, Brasil, 2022



Fonte: Elaboração das autoras. Fortaleza, Ce, Brasil, 2022

A partir da coleta dos dados, foi possível elaborar o seguinte quadro:

Quadro 1: Distribuição dos artigos analisados segundo as principais variáveis eleitas para avaliação das reações adversas. Fortaleza, Ce, Brasil, 2022.

Título do Artigo	Tipo de estudo	Local	País	Ano de Public.	População	Principais conclusões
Miliary Tuberculosis in a Crohn's disease patient: the risk beyond the screening	Estudo de caso	Hospital	Portugal	2017	Homem caucasiano de 40 anos diagnosticado com doença de Crohn, fazendo terapia combinada de imunossupressor com anticorpo monoclonal.	Serão necessários mais estudos para comprovar a relação entre o desenvolvimento de tuberculose em pacientes imunossuprimidos. Além disso, também é preciso cautela e atenção no tratamento para evitar eventos adversos.
A case of osteonecrosis of the jaw in a patient with	Estudo de caso	Hospital	Itália	2017	Mulher, 49 anos, portadora de Doença de Crohn. Recebeu tratamento por 12	É importante checar os riscos do desenvolvimento de osteonecrose nos

crohn's disease treated with infliximabe					anos de administração de infliximabe a cada 6 semanas. Ocorreu uma osteonecrose e diagnosticou-se que a causa se deu por conta do uso da medicação.	dentos, realizando acompanhamento com um profissional dentista antes e durante tratamentos com medicamentos como o Infiximabe.
Correlations between skin lesions induced by anti-tumor necrosis factor- α and selected cytokines in Crohn's disease patients	Pesquisa de campo	Hospital	Polônia	2014	Foram investigados 30 adultos de origem caucasiana, portadores de Doença de Crohn, que se submeteram a tratamento com medicamentos anti-TNF α no período compreendido entre os meses de janeiro de 2012 a março de 2013.	Ocorreram reações adversas na pele em 60% dos pacientes do grupo. As lesões incluíram psoríase e eczema. Essas lesões foram induzidas pelo uso de medicamentos como infliximabe, adalimumabe e certolizumabe.
Efficacy and safety of infliximab and adalimumab in Crohn's disease: a single centre study	Estudo longitudinal	Hospital	Italia	2011	Foram avaliados 93 pacientes tratados com infliximabe e adalimumabe.	Os medicamentos infliximabe e adalimumabe mostram eficácia semelhante. Houve a presença de reações adversas graves em 8 pacientes (18,2%) levando a desistência do tratamento.
The impact of infliximab infusion reactions on long-term outcomes in patients with Crohn's disease	Estudo longitudinal	Hospital	Estados Unidos	2008	Participaram um total de 287 pacientes tratados com infliximabe, sendo que 52 (18%) apresentaram pelo menos uma reação adversa.	Pacientes que experimentaram reações adversas com infliximabe tiveram altas taxas de descontinuação da terapia com este medicamento.
Safety and cost of	Pesquisa de Campo	Hospital	Bélgica	2012	Foram selecionados 256 pacientes com idade inferior a 18	As reações adversas a medicamentos foram mencionadas em 26%

infiximab for the treatment of belgian pediatric patients with Crohn's disease					anos. 40,6% do grupo foi tratado com infiximabe.	dos pacientes que foram tratados com infiximabe. RAM graves foram percebidas em 7% dos pacientes e, entre as reações, verificou-se a presença de psoríase, anafilaxia e paralisia facial.
Safety of Adalimumab and Predictors of Adverse Events in 1693 Japanese Patients with Crohn's Disease	Pesquisa de Campo	Hospital	Japão	2016	Participaram do estudo 1693 pacientes, estes pacientes apresentaram doença de Crohn de forma moderada ou severa e não respondiam bem a tratamentos convencionais.	A reação adversa mais recorrente é o desenvolvimento de infecções. O medicamento Adalimumabe reduziu significativamente os efeitos da doença de Crohn, sendo bem tolerado.
Safety profile of anti-TNF therapy in Crohn's Disease management: a Brazilian single-center direct retrospective comparison between infiximab and adalimumab	Estudo longitudinal	Hospital	Brasil	2017	Participaram 130 pessoas, sendo que 68 pessoas desse total foram tratadas com infiximabe e os demais com adalimumabe.	Do total analisado, foram encontradas reações adversas em 63,2% dos pacientes tratados com infiximabe e 64,5% no grupo dos pacientes tratados com adalimumabe. Assim, não há diferença razoável entre as reações adversas nos diferentes grupos estudados.
Tumor Necrosis Factor Inhibitor-Induced	Estudo de caso	Hospital	Estados Unidos	2020	Criança de 10 anos de idade portadora de doença de Crohn, que apresentou psoríase devido ao	Este foi o primeiro caso de psoríase desenvolvida por tratamento com medicamentos anti-

Psoriasis in a Pediatric Crohn's Disease Patient Successfully Treated with Ustekinumab					tratamento com infliximabe.	TNF α que foi tratado com sucesso a partir do uso de ustekinumabe.
Infliximab and adalimumab-induced psoriasis in Crohn's disease: A paradoxical side effect	Estudo de caso	Hospital	Espanha	2011	Uma mulher de 31 anos diagnosticada com Doença de Crohn e lesões perianais, sem resposta a tratamentos convencionais. A paciente apresentou lesões cutâneas que cessaram após o fim do tratamento com medicamentos anti-TNF α .	Apesar de o tratamento com medicamentos anti-TNF α apresentar melhoria significativa em casos como doença de Crohn, há uma reação adversa: erupções cutâneas características da psoríase e que necessitam de um estudo mais aprofundado para o estudo dessa reação adversa.
A Case of Late Onset-Acute Tubulointerstitial Nephritis with Infliximab and Mesalazine Treatment in a Patient with Crohn's Disease	Estudo de caso	Hospital	Coreia do Sul	2014	Mulher de 25 anos diagnosticada com doença de Crohn a 5 anos e meio. Antes paciente apresentava púrpura de Henoch-Schönlein.	Medicamentos anti-TNF α podem causar problemas relacionados aos rins. Além disso, são difíceis de serem diagnosticados e tratados.

Fonte: Elaboração das autoras. Fortaleza, Ce, Brasil, 2022

Por meio da leitura dos textos, foi possível identificar que atualmente são utilizados inibidores do fator de necrose tumoral alfa no manejo da doença de Crohn.

Reações adversas foram encontradas em vários pacientes que utilizam anti-TNF (BAU et al., 2017).

Os principais medicamentos utilizados pelos estudos foram o infliximabe e o adalimumabe. Não há relação entre o uso de uma ou outra substância quanto ao aumento da ocorrência de reações adversas (ZORZI et al., 2011; BAU et al., 2017).

4 DISCUSSÃO

Após análise dos estudos selecionados para a revisão integrativa, verificou-se que o uso contínuo de medicamentos inibidores do fator de necrose tumoral alfa (anti-TNF α) pode ser relacionado ao desenvolvimento de algumas reações adversas graves.

O presente trabalho considera como reação adversa qualquer resposta prejudicial ou não intencional, a um medicamento, que ocorre nas doses normalmente utilizadas no ser humano. Essa condição, se ocorrida após a administração de medicamento, é considerada reação adversa – desde que esse efeito seja associado a utilização do medicamento em estudo.

No caso da presente revisão integrativa, podemos citar como reação prejudicial o desenvolvimento de psoríase, por exemplo. Foi possível perceber que existe uma relação entre lesões na pele em pacientes com Doença de Crohn durante o tratamento com medicamentos que utilizam anti-TNF (WLODARCZYK et al., 2014). Entre as reações adversas encontradas na pesquisa estão o desenvolvimento de psoríase (BONOMO et al., 2020).

A maioria dos casos relatados surgem após o tratamento com Infliximabe, provavelmente porque o Infliximabe é o principal medicamento anti-TNF- α que tem sido utilizado para DC nos últimos anos e o Adalimumabe ser um fármaco adicionado recentemente como estratégia para o tratamento da DC (IBORRA et al., 2011). Essa reação é mais comum em mulheres e em pacientes sem história pessoal de psoríase, as lesões de psoríase aparecem de dias a anos após a administração da droga, mas o momento mais crítico é entre 3 e 4 dias após infusão de terapia anti-TNF- α (IBORRA et al., 2011).

A medicação anti-TNF- α pode causar problemas relacionados a doenças renais, uma vez que essa desordem pode ser induzida por uso de remédios – que, atualmente, é a que mais prevalece na investigação das causas de doenças renais.

Quando há a suspeita de um processo inflamatório renal o tratamento com anticorpo α não pode ser interrompido por ser o mais potente método de controle da doença de Crohn, deve-se então iniciar um tratamento com o objetivo de reduzir a inflamação (YOO et al., 2014).

Há uma preocupação com o uso a longo prazo dos medicamentos anti-TNF para o tratamento da doença de Crohn, uma vez que infecções oportunistas podem ter seu risco aumentado (CARVALHO et al., 2018).

Medicamentos imunossupressores, tais como o Infiximabe, podem potencializar o risco do desenvolvimento de doenças oportunistas, como ocorre com o caso da tuberculose. O uso contínuo de tratamento com esse medicamento pode causar até mesmo tuberculose miliar. Nesses casos, é preciso suspender imediatamente o uso de medicamentos anti-TNF α e iniciar o tratamento da infecção (CARVALHO et al., 2017).

O infliximabe se liga a formas solúveis e transmembranais do TNF- α . Pesquisas indicam que é possível que o remédio tenha reação adversa nos pacientes, e entre os pacientes que apresentaram reações à infusão de infliximabe apresentaram alta taxa de descontinuação da terapia neste grupo. Imunomoduladores concomitantes e a terapia de manutenção reduziu o risco de reações à infusão (MOSS et al., 2008).

As reações adversas mais comuns são o desenvolvimento de infecções, seguida por reações infusionais, distúrbios gastrointestinais, como a obstrução intestinal, e lesões na pele (OGATA et al., 2016). O risco de desenvolvimento de infecções mais complexas aumenta em pacientes que tenham histórico de uso de tratamento concomitante com medicamentos corticosteroides (OGATA et al., 2016).

Em pacientes pediátricos, o uso do infliximabe também provoca reações adversas, ainda que não cause complicações malignas ou letais para este grupo (DE GREEF et al., 2012).

Ainda que utilizada outra substância, os resultados são parecidos. O uso de Adalimumabe tem resultado similar com relação a eficácia em comparação com o uso de infliximabe (ZORZI et al., 2012).

Apesar da baixa chance de ocorrência de casos graves, é importante ter cautela quanto ao uso de infliximabe a longo prazo. É possível a ocorrência de casos

de osteonecrose em pacientes tratados com Infliximabe (FAVIA et al., 2017; YOO et al., 2014).

O presente estudo teve como principal limitação o curto tempo para a avaliação da literatura, uma vez que para a elaboração da presente revisão integrativa foi necessário efetuar a triagem de diversos outros trabalhos, o que implicou na diminuição de tempo para uma melhor análise qualitativa.

Outra limitação encontrada na redação do presente trabalho é a tradução dos materiais escolhidos para a presente revisão, dada a escassez de estudos em língua portuguesa. Apesar de a tradução ter sido a mais fiel possível ao conteúdo para que se pudesse realizar a análise qualitativa dos dados, é possível que informações relevantes possam ter se perdido no processo.

Dessa forma, serão necessários estudos em maior escala para atestar sobre as reações adversas de maneira mais aprofundada.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo buscou informações da frequência de reações adversas dos medicamentos administrados para pacientes com a doença de Crohn tendo como delimitação as possíveis reações adversas no organismo dos pacientes que utilizaram medicamentos biológicos.

Nesse sentido, o presente estudo verificou que atualmente são utilizados inibidores do fator de necrose tumoral alfa no manejo da doença de Crohn. Apesar de existirem resultados promissores com relação a melhora do estado clínico dos pacientes, inúmeros pacientes foram acometidos por reações adversas.

Várias reações adversas foram encontradas, em especial o maior risco de desenvolvimento de infecções oportunistas como a tuberculose, as reações de hipersensibilidade, o desenvolvimento de psoríase e outras lesões na pele, e até mesmo casos graves, como a osteonecrose.

Como a doença de Crohn é considerada uma doença autoimune, os pacientes precisarão de tratamento pelo resto de suas vidas. Portanto, é preciso ter cautela com relação ao uso a longo prazo de medicamentos biológico, haja vista os riscos verificados por meio da presente revisão integrativa.

Espera-se que esse estudo possa compilar informações importantes sobre a utilização de medicamentos biológicos em pacientes acometidos com doença de

Crohn, abordando as possíveis reações adversas deste uso. Uma vez que há carência de estudos que abordem essa temática, especialmente na língua portuguesa, esperamos atrair atenção para o tema e contribuir para o interesse em novas pesquisas sobre a doença de Crohn e o uso de anticorpos monoclonais.

A realização de futuros estudos é necessária, haja vista que mais reações adversas podem estar relacionadas ao mecanismo de ação dos anticorpos monoclonais. Além disso, também podem ter outros impactos positivos, como sugerir alternativas que provoquem a diminuição das reações adversas para pacientes acometidos com a doença.

REFERÊNCIAS

BAU, M. et al. Perfil de segurança da terapia anti-TNF na doença de Crohn: Um estudo observacional brasileiro comparativo entre infliximabe e adalimumabe. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 54, n. 4, p. 328–332, dez. 2017.

BONOMO, L. et al. Tumor Necrosis Factor Inhibitor-Induced Psoriasis in a Pediatric Crohn's Disease Patient Successfully Treated with Ustekinumab. **Journal of drugs in dermatology : JDD**, v. 19, n. 3, p. 328–331, mar. 2020.

BRASIL. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Crohn**. Ministério da Saúde/Brasília/Ministério da Saúde, , 2017. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Portaria_Conjunta_14_PCDT_Doenca_de_Crohn_28_11_2017.pdf>. Acesso em: 22 abr. 2022

CARVALHO, L. P. et al. **Miliary Tuberculosis in a Crohn's Disease Patient: The Risk beyond the Screening**. **GE Portuguese journal of gastroenterology**Switzerland, dez. 2018.

CORREA, B. R. et al. Reações adversas no tratamento da doença inflamatória intestinal em um Ambulatório de Referência / Adverse reactions in inflammatory bowel disease treatment in a Reference Center. **Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo**, v. 65, n. 1, p. 1, 7 dez. 2020.

DE GREEF, E. et al. Safety and cost of infliximab for the treatment of belgian pediatric patients with Crohn's disease. **Acta Gastro-Enterologica Belgica**, v. 75, n. 4, p. 425–431, dez. 2012.

FAVIA, G. et al. A case of osteonecrosis of the Jaw in a patient with Crohn's disease treated with infliximab. **American Journal of Case Reports**, v. 18, p. 1351–1356, dez. 2017.

FERREIRA, G. S.; DE DEUS, M. H. A.; ANTONACCI JUNIOR, E. Fisiopatologia e etiologias das doenças inflamatórias intestinais: uma revisão sistemática de literatura / Pathophysiology and etiologies of the inflammatory bowel diseases: a systematic review. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 4, p. 17061–17076, 11 ago. 2021.

FRIEDMAN, S.; BLUMBERG, R. S. Inflammatory Bowel Disease. Em: KASPER, D. et al. (Eds.). **Harrison's Principles of Internal Medicine, 19e**. New York, NY: McGraw-Hill Education, 2014.

IBORRA, M. et al. Infliximab and adalimumab-induced psoriasis in Crohn's disease: a paradoxical side effect. **J Crohns Colitis**, v. 5, n. 2, p. 157–161, 2011.

MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. DE C. P.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & Contexto - Enfermagem**, v. 17, n. 4, p. 758–764, dez. 2008.

MOSS, A. C. et al. The impact of infliximab infusion reactions on long-term outcomes in patients with Crohn's disease. **Alimentary pharmacology & therapeutics**, v. 28, n. 2, p. 221–227, jul. 2008.

OGATA, H. et al. Safety of adalimumab and predictors of adverse events in 1693 Japanese patients with Crohn's disease. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 10, n. 9, p. 1033–1041, set. 2016.

PAPACOSTA, N. G. et al. Doença de Crohn: um artigo de revisão. **Revista de Patologia do Tocantins**, v. 4, n. 2, p. 25–35, jul. 2017.

SARTOR, R. B. Mechanisms of Disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. **Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology**, v. 3, n. 7, p. 390–407, 2006.

WLODARCZYK, M. et al. Correlations between skin lesions induced by anti-tumor necrosis factor- α and selected cytokines in Crohn's disease patients. **World J Gastroenterol**, v. 20, n. 22, p. 7019–7026, 2014.

YOO, Y. J. et al. A case of late onset-acute tubulointerstitial nephritis with infliximab and mesalazine treatment in a patient with Crohn's disease. **The Korean journal of gastroenterology = Taehan Sohwagi Hakhoe chi**, v. 63, n. 5, p. 308–312, maio 2014.

ZORZI, F. et al. Efficacy and safety of infliximab and adalimumab in Crohn's disease: A single centre study. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, v. 35, n. 12, p. 1397–1407, jun. 2012.