

**UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE  
FACULDADE DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE**

**JOSÉ LIPORAGE TEIXEIRA**

**REAÇÕES ADVERSAS AO ANTIMONIATO DE MEGLUMINA UTILIZADO NO  
TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA EM CRIANÇAS  
E ADOLESCENTES ATENDIDOS NO INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA  
EVANDRO CHAGAS – FIOCRUZ NO RIO DE JANEIRO**

**NITERÓI**

**2009**

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**JOSÉ LIPORAGE TEIXEIRA**

**REAÇÕES ADVERSAS AO ANTIMONIATO DE MEGLUMINA UTILIZADO NO  
TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA EM CRIANÇAS  
E ADOLESCENTES ATENDIDOS NO INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA  
EVANDRO CHAGAS – FIOCRUZ NO RIO DE JANEIRO**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre. Área de concentração: Atenção integrada à criança e ao adolescente.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dra. SELMA RODRIGUES DE CASTILHO

Niterói

2009

Teixeira, José Liporage

Reações Adversas Ao Antimoniato De Meglumina Utilizado no Tratamento da Leishmaniose Tegumentar Americana em Crianças e Adolescentes Atendidos no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas – Fiocruz no Rio de Janeiro / José Liporage Teixeira. Niterói, RJ: [s.n.], 2009.

77 f., il.

Dissertação - (Mestrado em Saúde da Criança e do Adolescente)  
– Universidade Federal Fluminense, 2009.

1. Farmacovigilância 2. Leishmaniose Tegumentar Americana 3.  
Antimoniato de Meglumina 4. Crianças e Adolescentes 5. Assistência Farmacêutica  
I. Castilho, Selma Rodrigues de

**REAÇÕES ADVERSAS AO ANTIMONIATO DE MEGLUMINA UTILIZADO NO  
TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA EM CRIANÇAS  
E ADOLESCENTES ATENDIDOS NO INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA  
EVANDRO CHAGAS – FIOCRUZ NO RIO DE JANEIRO**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre. Área de concentração: Atenção integrada à criança e ao adolescente.

Aprovada em março de 2009.

**ORIENTADORA**

---

Prof. Dra. SELMA RODRIGUES CASTILHO  
Universidade Federal Fluminense

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dra. CLAUDIA TERESA VIEIRA DE SOUZA  
Fundação Oswaldo Cruz

---

Prof. Dra. GUACIRA CORRÊA DE MATOS  
Universidade Federal do Rio de Janeiro

---

Prof. Dra. SONIA ALTENBURG  
Universidade Federal Fluminense

Niterói

2009

A Deus pela criação desse Universo maravilhoso.

Aos meus pais, irmãos, sobrinhos e parentes por estarem ao meu lado em todos os momentos da minha vida.

À professora Dra. Selma Rodrigues de Castilho pelo exemplo de pessoa ética e modelo de profissional farmacêutico. E pela oportunidade de realizar um sonho de vida que foi o do Mestrado.

À professora Maria Lúcia, que através de suas aulas de Didática despertou-me o amor pelo Ensino.

Aos coordenadores do Curso de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Dr. Adauto e Dra. Gesmar, pela amizade durante o Mestrado.

Aos meus amigos do IPEC, principalmente a equipe do Serviço de Farmácia, que me apoiaram na minha profissão e muitas vezes na minha vida particular.

Ao Paulo Roberto Gomes dos Santos pela força durante o Mestrado tanto como colega de turma como amigo nos bons e maus momentos.

Às amigas, colegas de profissão e primas Angélica e Adriana que foram uma surpresa agradável como grande profissional no cotidiano do IPEC.

Aos Amigos que estão sempre presentes: Odílio Lino, Milton Ferreira, Hilda Henriques, Solange Alves, Mauro Marzochi, Léa Coura, Armando Schubach, Márcia Lazera, Dr. Antonio Carlos Franciscone e Dra. Maria Clara Gutierrez.

Aos diretores do IPEC que sempre incentivaram a Assistência Farmacêutica Integral e Humanizada como um modelo para o país: Dra. Keyla Marzochi, Dra. Albanita, Dr. Bodo e Dra. Valdiléa.

À Dra. Maria Inês Fernandes Pimentel, que desde o início sempre esteve disponível para me auxiliar nessa dissertação.

Aos amigos e profissionais farmacêuticos inesquecíveis: Farm. Ilva Nolasco de Carvalho, Prof. Levy Gomes Ferreira e Dra. Vera Lucia Luiza.

Aos amigos da Associação Brasileira de Farmacêuticos: Maria Eduarda, Rosangela, Celso Junior, Bruno e Suelen.

Aos amigos Letícia Lemme, Ranieri Camuzi, Daniel Pedroza e Alexandre de Carvalho.

Aos seres humanos que tanto tentaram me prejudicar, mesmo se esquecendo de que é na dor que se cresce e se evolui para se tornar um ser humano melhor.

**In Memoria** a um ser humano especial que conviveu durante oito anos desde minha graduação até sua morte. Ao grande amigo **Jorge Luis Barroso** que será eternamente lembrado.

E mais uma vez a Deus que me permitiu evoluir e chegar a um nível de atendimento onde o que dispenso ao próximo é o mesmo que gostaria de receber.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Brasil que sempre me permitiu estudar em instituições públicas, no Ensino Fundamental, em colégio custeado pelo governo; no Ensino Médio, no Colégio Pedro II; na graduação, na Faculdade de Farmácia da Universidade Federal Fluminense (UFF); nas Especializações em Farmácia Hospitalar e em Farmacotécnica Hospitalar da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ); o MBA em Gestão Executiva em Saúde pela Coppead da UFRJ, custeado pelo IPEC-FIOCRUZ; no Mestrado em Ciências da Saúde da Criança e do Adolescente da UFF. Espero que o Doutorado seja em uma instituição pública de qualidade como foi até o momento.

À Fundação Oswaldo Cruz que me permite retribuir todo o investimento em ensino despendido em mim através do meu serviço de assistência farmacêutica integral e humanizada.

Ao Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas que sempre foi responsável pela minha formação profissional com uma visão holística e humanizada.

Aos irmãos que no momento de maior dificuldade que é a doença se transformam em pacientes e, mesmo assim, permitem que aprendamos para poder realizar um trabalho melhor no futuro. E assim, evoluir técnica e moralmente.



## EPÍGRAFE

“Acredito que nasci para aprender e que, enquanto aprendo, cresço e evoluo. Quando parar de aprender, aí saberei que estou *morrendo* e que mais nada faz sentido na vida. Pois quando isso acontecer não poderei mais ajudar a mim, ao próximo e a nossa sociedade, à qual tanto devo por ter uma vida de qualidade e, com certeza, feliz. **Assim, ao invés de me sentir um ponto de luz em uma área, terei a sensação de ser uma luz difusa para nossa sociedade sofrida. Mas, guerreira.**”

José Liporage Teixeira

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>15</b>
<b>2 JUSTIFICATIVA</b>	<b>19</b>
<b>3 REVISÃO DA LITERATURA</b>	<b>21</b>
<b>3.1 FARMACOVIGILÂNCIA</b>	<b>22</b>
<b>3.1.2 MÉTODOS EM FARMACOVIGILÂNCIA</b>	<b>26</b>
<b>3.1.3 FLUXO DA NOTIFICAÇÃO DE SUSPEITA DE REAÇÃO ADVERSA OU FALHA DE QUALIDADE NO IPEC</b>	<b>26</b>
<b>3.2 LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA</b>	<b>30</b>
<b>3.2.1 CLASSIFICAÇÃO</b>	<b>32</b>
<b>3.2.1.1 LEISHMANIOSE TEGUMENTAR</b>	<b>33</b>
<b>3.2.2 AGENTE ETIOLÓGICO E CICLO</b>	<b>35</b>
<b>3.2.3 TRATAMENTO</b>	<b>37</b>
<b>3.2.3.1 ANTIMONIAIS</b>	<b>38</b>
<b>3.2.3.2 OUTROS FÁRMACOS</b>	<b>46</b>
<b>4 OBJETIVO</b>	<b>47</b>
<b>4.1 GERAL</b>	<b>47</b>
<b>4.2 ESPECÍFICOS</b>	<b>47</b>
<b>5 METODOLOGIA</b>	<b>48</b>
<b>5.1 ASPECTOS ÉTICOS</b>	<b>48</b>
<b>5.2 DESENHO DO ESTUDO</b>	<b>48</b>
<b>5.3 LOCAL DO ESTUDO</b>	<b>48</b>
<b>5.4 PERÍODO DO ESTUDO</b>	<b>50</b>
<b>5.5 POPULAÇÃO DO ESTUDO</b>	<b>50</b>
<b>5.6 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO</b>	<b>51</b>
<b>5.7 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO</b>	<b>51</b>
<b>5.8 COLETA DE DADOS</b>	<b>51</b>
<b>5.9 ANÁLISE DOS DADOS</b>	<b>52</b>
<b>5.9.1 RELAÇÃO CAUSAL</b>	<b>52</b>
<b>5.9.2 ANÁLISE DA GRAVIDADE</b>	<b>53</b>
<b>6 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	<b>55</b>
<b>7 CONCLUSÃO</b>	<b>63</b>
<b>8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>65</b>
<b>9 ANEXOS</b>	<b>74</b>
<b>9.1 CLASSIFICAÇÃO TAXONÔMICA DA FAMÍLIA <i>TRYPANOSATIDAE</i></b>	<b>75</b>
<b>9.2 TIPOS DE LEISHMANIOSE DE ACORDO COM AS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS</b>	<b>76</b>
<b>9.3 FICHA DE NOTIFICAÇÃO DE SUSPEITA DE EVENTO ADVERSO E QUEIXA TÉCNICA A MEDICAMENTO.</b>	<b>77</b>

## **LISTA DE ILUSTRAÇÕES**

**FIGURA 01: Algumas Reações Adversas de Acordo com a Faixa Etária, f. 24**

**FIGURA 02: Fluxograma da Farmacovigilância do Serviço de Farmácia do Ipec-Fiocruz, f. 29**

**FIGURA 03: Distribuição Mundial da Leishmaniose Cutânea, f. 32**

**FIGURA 04: Ciclo Epidemiológico das Leishmanioses Tegumentar e Visceral, Mostrando os Vetores, Reservatórios e o Homem, f. 35**

**FIGURA 05: Gaspar Vianna, f. 38**

**FIGURA 06: Estruturas Químicas dos Primeiros Compostos à Base de Antimônio Utilizados na Terapêutica: Os Tártaros Eméticos (Antimoniatos Trivalentes), f. 39**

**FIGURA 07: Estrutura Proposta para o Estibogluconato de Sódio (Pentostam®), f. 40**

**FIGURA 08: Estrutura Proposta para o Antimoniato de N-metilglucamina (Antimoniato de Meglumina), f. 40**

**FIGURA 09: Algoritmo de Naranjo, f. 52**

**FIGURA 10: Classificação das Reações Adversas pelo Algoritmo de Naranjo, f. 53**

## **LISTA DE GRÁFICOS**

**GRÁFICO 1: Pacientes que Não Apresentaram Evento Adverso, f. 55**

**GRÁFICO 2: Pacientes que Manifestaram Reações Adversas, Distribuídos por Sexo e Idade, f. 56**

**GRÁFICO 3: Reações Observadas Segundo Sexo dos Pacientes, f. 57**

**GRÁFICO 4: Reações Adversas e Gravidade das Reações, f. 58**

## LISTA DE SIGLAS

ACTG – Aids Clinical Trials Group  
ALT – Alanina Aminotransferase  
AST – Aspartato Aminotransferase  
ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária  
ADP – Adenosina Difosfato  
ATC – Anatomic Therapeutic Chemical  
ATP – Adenosina Trifosfato  
CENEPI – Centro Nacional de Epidemiologia  
CNMM – Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos  
COFISA – Coordenação de Fiscalização Sanitária  
CRNLTA – Centro de Referência Nacional de Leishmaniose Tegumentar Americana  
EAM – Evento Adverso a Medicamentos  
FA – Fosfatase Alcalina  
FIN – Ficha Individual de Notificação  
FIOCRUZ – Fundação Oswaldo Cruz  
FISRAM – Ficha de Investigação de Suspeita de Reação Adversa a Medicamentos  
FUNASA – Fundação Nacional de Saúde  
GDP – Guanosina Difosfato  
GTP – Guanosina Trifosfato  
IPEC – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas  
LPG – Lipofosfoglicano  
LVL – Laboratório de Vigilância em Leishmaniose  
LTA – Leishmaniose Tegumentar Americana  
LV – Leishmaniose Visceral  
MS – Ministério da Saúde  
OMS – Organização Mundial de Saúde  
PRM – Problema Relacionado a Medicamento  
QTC – Intervalo QT corrigido  
RAM – Reação Adversa a Medicamento  
SESDEC-RJ – Secretaria Estadual de Saúde e Defesa Civil do Rio de Janeiro  
SF – Serviço de Farmácia  
SMS-RJ – Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro  
SUS – Sistema Único de Saúde

## RESUMO

O papel do profissional farmacêutico na busca de melhores resultados terapêuticos e na prevenção de problemas relacionados a medicamentos (PRM) tem sido enfatizado. Uma das possibilidades de atuação deste profissional é a identificação de PRM, visando sua prevenção e/ou correção. As reações adversas são um dos possíveis problemas relacionados ao uso de medicamentos, sendo definidas como efeitos indesejados observados quando medicamentos são empregados em doses usuais. Este trabalho descreve a ocorrência de reações adversas ao medicamento antimoniato de meglumina, entre crianças e adolescentes com o diagnóstico de leishmaniose tegumentar americana, em um instituto de pesquisa especializado do município do Rio de Janeiro, no período de janeiro de 2003 à dezembro de 2006. Dos cem (100) usuários acompanhados, 52% manifestaram reações adversas a medicamentos, sendo 36,5% classificadas como prováveis e 63,5% classificadas como possíveis, segundo o algoritmo de Naranjo. Segundo o critério de gravidade da Organização Mundial da Saúde, 5,8%, foram consideradas graves e 94,2%, não graves. Os resultados mostram a importância da atuação do profissional farmacêutico participando da assistência farmacêutica multiprofissional e integral no acompanhamento destes pacientes com leishmaniose tegumentar americana em tratamento.

## **ABSTRACT**

The role of Pharmacists in searching of better treatment and prevention of problems related to drugs has been emphasized. One of the possibilities of performance of this work is the identification of these problems, targeting its prevention and/or correction. The adverse reactions are one of the possible problems related to the use of drugs, being defined as undesired effects observed when drugs are given normal doses. This work describes the emergence of adverse drug reactions (ADRs) of meglumine antimoniate, among children and adolescents, with the diagnosis of American tegumentary leishmaniasis. It was held in a research infectious diseases institute in Rio de Janeiro, from January 2003 to December 2006. Among the 100 monitored users, 52% had adverse drug reactions. 36.5% probable, 63.5% possible, according to the algorithm of Naranjo. According to The World Health Organization gravity criteria the adverse drug reactions were 5,8% severe and 94,2% non severe. The results show the importance of the role of Pharmacists participating in the multidisciplinary pharmaceutical assistance in monitoring patients being treated with American tegumentary leishmaniasis.

## 1 INTRODUÇÃO

Os medicamentos são instrumentos fundamentais para a saúde, uma vez que preservam a vida, diminuem o sofrimento e melhoram a saúde das pessoas. No entanto, a utilização de medicamentos apresenta riscos. Mesmo com os rigorosos critérios de proteção e segurança que são exigidos pelo Ministério da Saúde, diversos fatores expõem as pessoas a efeitos indesejáveis provocados pelos medicamentos. Entre esses efeitos indesejáveis estão as reações adversas a medicamentos (RAM). O primeiro registro de RAM ocorreu em 1937, nos Estados Unidos da América, quando morreram cerca de cem (100) crianças devido à ingestão de dietilenoglicol, excipiente utilizado em xaropes de sulfanilamida (YAFFE & ARANDA,1992).

Desde muito tempo, conta-se na Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) com uma equipe multiprofissional interessada no campo da farmacoepidemiologia, particularmente na farmacovigilância, tendo cada um, em sua trajetória, desenvolvido importantes contribuições na ministração de cursos, no desenvolvimento de projetos científicos ou na produção de artigos, capítulos de livros e outros materiais.

Em 1999, o Ministério da Saúde, com o apoio da Organização Pan-americana de Saúde, financiou a participação de um grupo de profissionais brasileiros no *Curso Latinoamericano de Monitorización de Reacciones Adversas de Medicamentos*, realizado em Santiago do Chile de 15 a 20 de junho de 1998. Este grupo assumiu o compromisso de, ao retornar, participar da implementação do programa em suas instituições e colaborar com iniciativas do Ministério da Saúde. Dentre estes profissionais, estava uma pesquisadora da FIOCRUZ que, juntamente com outros



profissionais da FIOCRUZ, apresentou uma proposta para implementação do programa nas unidades de assistência da Fundação. O projeto chegou a ser apresentado, sempre com boa receptividade, às diretorias das unidades (IPEC, IFF e ENSP) e à Vice-Presidência de Serviços de Referência, mas, por uma série de motivos, não teve, naquela oportunidade, maiores conseqüências práticas. Mais tarde, este grupo da FIOCRUZ reuniu-se com profissionais do Conselho Regional de Farmácia e dos Centros de Informação sobre Medicamentos do Rio de Janeiro e formulou um projeto, intitulado “Implantação da Farmacovigilância no Estado do Rio de Janeiro”, propondo utilizar o Centro de Apoio à Terapia Racional e Informação sobre Medicamentos (CEATRIM), da Universidade Federal Fluminense, como referência para a notificação de RAM no Estado atuando como apoio à COFISA, a quem, atualmente, compete a atividade. Este grupo sempre teve como consenso que o IPEC apresentava as condições favoráveis para o pré-teste do programa proposto. Boa parte dos componentes deste grupo constituiu um grupo de pesquisa em Farmacoepidemiologia, com cadastro no CNPq, grupo este que conta com a participação de vários profissionais do IPEC e que teve suas reuniões iniciais realizadas neste instituto.

Nesse ínterim, o Programa Nacional, após também uma longa trajetória de tentativas, resultou na criação, pelo Ministério da Saúde (Portaria MS 696/01), do **Centro Nacional de Monitoramento de Medicamentos – CNMM**, que possui como sede a Unidade de Farmacovigilância (UFARM), subordinada à Gerência-Geral de Segurança de Produtos de Saúde Pós-Comercialização da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a qual disponibiliza, juntamente ao seu plano de trabalho, vasto material na página eletrônica (<http://www.anvisa.gov.br>), onde se incluem alertas, documentos, divulgação de eventos, etc.

A sede mundial do Programa Internacional de Farmacovigilância da Organização Mundial de Saúde (OMS) funciona em Uppsalla, Suécia, e o boletim do centro, o Uppsalla Reports nº 18, de abril de 2002, anunciou o reconhecimento do programa brasileiro como 62º país membro no *International Drug Monitoring Programme*. Nesta matéria, citam-se como eventos ocorridos no Brasil, e que exemplificam a importância da implementação do programa nacional, os que envolvem as chamadas vítimas de 2ª geração da Talidomida, que afetou cerca de 200 bebês nos anos 60, e as reações cutâneas ocorridas com o Antimoniato de

meglumina, com cerca de 300 graves reações adversas, algumas resultando em morte. Cabe ressaltar, assim, que ambos os casos marcantes no início da farmacovigilância no Brasil envolveram medicamentos usados em doenças infecciosas e parasitárias.

Hoje adotamos na rotina da assistência farmacêutica a denominação de medicamentos de alto risco ou alta vigilância, que é o caso do antimoniato de meglumina classificado desta maneira no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas/ FIOCRUZ devido à vulnerabilidade da população que o utiliza - quando se trata de crianças e adolescentes – e devido à falta de informações do produto e principalmente das reações adversas (TEIXEIRA, 1998).

Crianças e adolescentes são especialmente susceptíveis a reações adversas a medicamentos, sobretudo nos primeiros anos de vida, em função de seu sistema metabólico ainda se encontrar em formação. No entanto, estudos envolvendo a ocorrência de reações adversas em crianças, ainda são relativamente escassos na literatura (SANTOS E COELHO, 2004). Por outro lado, vários autores têm apontado a ação positiva do profissional farmacêutico para a identificação, na prevenção e no tratamento das reações adversas e diversos outros problemas relacionados a medicamentos. (NEGREIROS, 2006).

O Serviço de Farmácia do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas tem, desde sua fundação, uma proposta de assistência farmacêutica integral e humanizada aos usuários. Esta postura levou à implantação, em 1998, de uma Seção de Farmacovigilância nesta unidade de pesquisa clínica.

O IPEC é um instituto de pesquisa clínica especializado no atendimento a pacientes portadores de doenças infecciosas, onde fica localizado o Centro Nacional de Referência em Leishmaniose Tegumentar (CNRLTA), atualmente Laboratório de Vigilância em Leishmaniose (LVL) para tratamento da leishmaniose tegumentar americana (LTA). O antimoniato de meglumina é o produto de primeira escolha para o tratamento desta patologia. Em 2000, o Brasil vivenciou problemas de segurança com os medicamentos à base de antimoniato de meglumina: os disponibilizados no mercado nacional estavam contaminados com metais pesados. A partir de então, conforme descrito anteriormente, esse medicamento passou a ser considerado de alto risco ou de alta vigilância, embora não fossem ainda adotados estes termos.

Vários esforços têm sido envidados na busca de maior segurança para os pacientes que precisam de tratamento com este fármaco.

A equipe do IPEC teve a oportunidade de identificar problemas na informação veiculada em produtos nacionais à base de antimoniato de meglumina, o que levou o serviço de farmácia a intervir tanto junto às autoridades sanitárias brasileiras, quanto junto aos produtores de medicamentos.

Como supracitado, são escassos os relatos na literatura sobre reações adversas em crianças e adolescentes. A característica privilegiada do IPEC no acompanhamento de pacientes com leishmaniose, a escassez de informação sobre RAM em pacientes pediátricos, sobretudo em uso de antimoniato de meglumina, e a estrutura da assistência farmacêutica tanto aos pacientes internados como aos ambulatoriais foram os principais fatores que motivaram a proposta do presente trabalho.

O monitoramento do uso de antimoniato de meglumina continua sendo de grande importância para a segurança dos pacientes que o utilizam. Recentemente, o medicamento voltou a apresentar alterações tais como presença de partículas com formas e cores variadas; mas com recomendação do Informe Técnico da SNVS/ANVISA/GFARM número 9, de 05 de Setembro de 2007 e da Coordenação de Vigilância de Doenças Transmitidas por Vetores e Antropozoonoses através do ofício circular número 016 de 03 de Dezembro de 2007, as unidades dispensadoras do Antimoniato de Meglumina devem realizar inspeções visuais nas ampolas do produto antes de dispensá-lo, contrariando as boas práticas de fabricação de medicamentos. Desde esta data o problema persiste sem uma conclusão.




O objetivo deste trabalho é a avaliação da frequência das Reações Adversas ao Antimoniato de Meglumina usado no tratamento medicamentoso da Leishmaniose Tegumentar Americana em crianças e adolescentes, no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas da Fundação Oswaldo Cruz, no período de 2003 a 2006.

## 2 JUSTIFICATIVA

A farmacovigilância é um campo de estudo compreendido dentro da farmacoepidemiologia ou epidemiologia dos medicamentos e consiste na detecção, avaliação e prevenção de reações adversas a medicamentos.

Por sua vez, a OMS define reações adversas a medicamentos (RAM) como "qualquer efeito prejudicial ou indesejável que se apresente após a administração das doses normalmente empregadas no homem para a profilaxia, o diagnóstico e o tratamento de uma enfermidade".<sup>1</sup>

Os principais objetivos da farmacovigilância são: a) detecção precoce de RAM ou interações desconhecidas; b) detecção de aumento da frequência de RAM; c) identificação de fatores de risco ou possíveis mecanismos das RAM; d) estimativa dos aspectos quantitativos da análise custo/ benefício e disseminação da informação necessária para promover prescrição e regulação. Como finalidades últimas apontam-se:

-  Promover o uso seguro e racional dos medicamentos
-  Avaliar e comunicar os riscos e benefícios dos medicamentos que estão no mercado
-  Educar e informar os pacientes

Sua importância se justifica pelas insuficiências dos testes clínicos pré-comercialização em identificar e quantificar os riscos relativos ao uso de medicamentos em suas condições e magnitude reais de uso, incluindo a dificuldade de se basear em dados obtidos em um país para outros, dadas as particularidades genéticas, culturais e outras de cada população.

---

<sup>1</sup> WHO Technical Report No 498, 1972

O principal método de detecção de RAM e geração de alertas tem sido a notificação espontânea de casos. O formulário no Brasil é proposto pela UFARM/ANVISA e permite a remessa por correio, fax ou Internet (NOTIVISA – Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária).

A avaliação da frequência de reações adversas do antimoniato de meglumina em crianças e adolescentes irá possibilitar um uso mais seguro e racional de medicamentos neste público. As informações a respeito deste medicamento ainda são muito restritas no mundo, embora o medicamento referido neste estudo já tenha quase cem anos de uso no tratamento de leishmaniose pelo Pesquisador Gaspar Vianna. A utilização deste medicamento, apesar de não ser patenteado, não despertou grande interesse na indústria farmacêutica, na medida em que é destinado ao tratamento de uma doença ainda negligenciada no mundo.

A história da assistência farmacêutica integral e humanizada foi iniciada em 1986, no Serviço de Farmácia do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas com uma assistência multiprofissional integral e humanizada realizada através da pesquisa em serviço de referência, do ensino e da inovação. Este local através do seu desenvolvimento virou centro nacional de referência em leishmaniose. No centro foram verificados problemas com a bula; os acidentes de contaminação de material pesado do medicamento antimoniato de meglumina usado no Brasil no ano de 2000; as alterações encontradas a partir de meados de 2007 no antimoniato de meglumina que se encontra sendo investigado pela ANVISA, pelo Ministério da Saúde e pelo próprio fabricante do produto.

A eficiência do atendimento do centro de referência permite realizar um estudo de pesquisa com qualidade na unidade.

Apesar de ser um centro de atendimento de adultos, a unidade atende crianças e adolescentes em tratamento com leishmaniose tegumentar americana e esporotricose.

Esta dissertação se justifica pela importância da obtenção de informações a respeito das reações adversas ao medicamento antimoniato de meglumina, principalmente em pacientes pediátricos e adolescentes, haja vista a escassez de relatos significativos nesta área, fundamentais para a melhor compreensão das características relativas à segurança da utilização deste fármaco o qual é a primeira escolha no tratamento da leishmaniose.

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1 FARMACOVIGILÂNCIA

Inicialmente pautada em uma metodologia que incluía a coleta e a análise sistemática das doenças e sua distribuição, a vigilância epidemiológica era voltada para as doenças transmissíveis e mais tarde, nas décadas de 60 e 70, passou a dar enfoque também às doenças não infecciosas como as leucemias congênitas, RAM e uma ampla variedade de riscos ambientais e ocupacionais. A Farmacovigilância teve sua origem na vigilância epidemiológica, surgindo da preocupação com os efeitos patológicos dos medicamentos alopáticos, industrializados, e se tornou alvo de uma atenção sistematizada depois da chamada “invasão farmacêutica” do pós-guerra nos anos 40 e do desenvolvimento das grandes indústrias farmacêuticas transnacionais (MAGALHÃES E CARVALHO, 2001). Segundo a OMS, em 2002, a Farmacovigilância é definida como ciência e compreende as atividades relacionadas à detecção, avaliação, compreensão dos efeitos adversos e/ou outros problemas relacionados a medicamentos. A Farmacovigilância constituiu-se numa estratégia essencial para a promoção do uso de medicamento, gerando um impacto direto nas políticas de prevenção de danos, através da disseminação de informação isenta aos profissionais de saúde, órgãos reguladores e usuários (OPAS, 2005).

A história da Farmacovigilância no mundo é marcada por uma série de tragédias envolvendo medicamentos, sendo a mais marcante o caso da talidomida (LAPORTE et al., 1993; STROM, 1994; WILHOLM et al., 1994; MOKHIBER, 1995). O nascimento de milhares de bebês (pelo menos 10.000) com deformidades extensas e incapacitantes, atribuídas aos efeitos da exposição à talidomida *in útero*,

levou ao reconhecimento de que pouco se conhece sobre o potencial de efeitos adversos de um fármaco, quando do seu registro (KIMBEL, 1993; D'ARCY & GRIFFIN, 1994; FAICH, 1996). Na esteira desse fato, governos e autoridades reguladoras organizaram serviços de coleta sistemática de informações sobre reações adversas a medicamentos, dando origem ao que se conhece atualmente por Farmacovigilância (TEN HAM, 1992; WALLANDER, 1993; LAWSON, 1997).

Definida por Laporte (1993) como o conjunto de atividades que têm por objetivo identificar reações adversas previamente desconhecidas, identificar seus riscos, tomar medidas reguladoras a respeito e informar aos profissionais de saúde e ao público sobre essas questões, a Farmacovigilância é hoje compreendida como parte da Farmacoepidemiologia, disciplina que estuda os usos e os efeitos dos medicamentos em populações humanas (PORTA & HARTZEMA, 1991). Alguns dos termos em inglês empregados com o mesmo sentido são: *post-marketing surveillance*, *drug safety monitoring*, *adverse drug reactions monitoring schemes*, ou *pharmacovigilance*.

A organização de Centros Nacionais de Farmacovigilância em uma rede internacional, conectada através do Programa de Monitorização de Medicamentos da OMS (*The WHO Drug Monitoring Programme*), atualmente com sede em Uppsala - Suécia, propiciou o acúmulo de notificações em maior escala, o intercâmbio de informações em tempo útil e o desenvolvimento de estudos colaborativos entre países (WILHOLM et al., 1994). Tais esforços, aliados a progressos metodológicos na área da epidemiologia e da informática, permitiram a redução do tempo entre a introdução de um novo fármaco no mercado e a identificação de problemas não evidenciados pelos ensaios clínicos (FAICH, 1996).

O Programa de Monitorização de Medicamentos da OMS conta hoje com 81 países membros, tendo acumulado cerca de três milhões de notificações e contribuído para a retirada do mercado, a restrição do uso ou alteração do conteúdo das bulas de centenas de produtos farmacêuticos (WHO, 1997b). Além desse importante resultado prático, o programa tem colaborado para o desenvolvimento dos centros nacionais de monitorização de medicamentos, através de capacitação técnica e do fornecimento regular de informações atualizadas e relevantes (TEN HAM, 1992; FUCIK, 1996).

O Brasil, quinto mercado farmacêutico mundial, não dispunha até 1998 de um programa ou sistema nacional de Farmacovigilância, apesar de diversas iniciativas feitas nesse sentido (ARRAIS, 1996; COÊLHO, 1998; ROZENFELD, 1998). No entanto, a presença do tema em cursos e sessões de diversos congressos do setor saúde (IV Congresso Brasileiro de Vigilância de Medicamentos, I e II Congressos da Sociedade Brasileira de Farmácia Hospitalar, I Seminário Brasileiro de Farmacoepidemiologia, por exemplo) já deixava claro o interesse que esta área vinha despertando no país, bem como o seu potencial de expansão (COÊLHO, 1998).

No Brasil, a ANVISA é a responsável por receber as notificações de suspeita de RAM, desvio de qualidade e perda de eficácia através da Unidade de Farmacovigilância onde fica sediado o CNMM. Este foi criado em 2001 e desde então vem promovendo cursos e palestras, além de ter instituído o projeto Hospitais Sentinela, visando estimular a prática da notificação voluntária de eventos adversos a medicamentos. Até 2003 o número de notificações ainda era considerado modesto, para um país que está entre os dez maiores no mercado farmacêutico mundial. O CNMM visa construir um banco de dados que permita uma visualização da realidade dos problemas das reações adversas ou falhas de qualidade dos medicamentos. Isso dará subsídios mais contundentes ao órgão regulador (ANVISA) na tomada de decisões como: inclusão de novas informações na bula do produto, restrição quanto ao uso/indicação, ou mesmo retirada do mercado de produtos farmacêuticos.

O processo da notificação é gradativo, mas somente atitudes de profissionais responsáveis e comprometidos com a saúde pública poderão contribuir para a consolidação do sistema, podendo assim, oferecer ferramentas para melhorar a regulamentação do mercado farmacêutico brasileiro, além da educação em saúde dos profissionais, pacientes, familiares e cuidadores em relação aos riscos versus benefícios da utilização dos medicamentos.

As crianças e os adolescentes, principalmente nos primeiros anos de vida, são muito mais vulneráveis ao risco de reações adversas a medicamentos devido à imaturidade dos mecanismos envolvidos na metabolização de drogas. O quadro 1 sumariza alguns exemplos clássicos destas diferenças.



**Quadro 1: Algumas reações adversas em crianças e adolescentes de acordo com a faixa etária (baseado em Goodman & Gilman: as Bases Farmacológicas da Terapêutica, 11ª Ed.)**

<b>Fármaco</b>	<b>Alteração metabólica</b>	<b>Efeito / consequência</b>	<b>Faixa etária</b>
Cloranfenicol	Não é metabolizado	Síndrome do bebê cinzento: reação séria e risco de óbito	-
Tetraciclina	Alteração do esmalte dentário	Alteração da coloração do esmalte	Até os sete anos (período de formação dentária)
Ácido AcetilSalicílico	-	Síndrome de Reye	Menores de quinze anos

A história da regulação de medicamentos ocorre paralela aos maiores desastres envolvendo as RAM. Em 1962, por exemplo, logo após o caso da Talidomida, foi aprovada, nos Estados Unidos da América (EUA), uma ementa que ampliava o poder da agência americana “Food and Drug Administration” (FDA) tornando mais rigorosas as exigências legais para a comprovação da segurança dos fármacos (GOMES e REIS, 2003).

Há que se considerar que as reações adversas a medicamentos (RAM) constituem um importante problema de saúde pública. Estima-se que estes eventos estejam relacionados a até 5% das admissões hospitalares (PIRMOHAMED *et al.*, 1998), 28% de todas as visitas ao departamento da emergência (PATEL e ZED, 2002), e 5% das mortes em alguns hospitais (JUNTTI-PATIENEN e NEUVONEM, 2002). Muitos dos EAM são decorrentes de erros da prescrição e são possíveis de se prevenir (BATES, CULLEN e LAIRD, 1995).

Alguns métodos de Farmacovigilância têm sido sugeridos com a finalidade de reduzir estes erros (LEPE *et al.*, 1999, BATES *et al.*, 1998). Porém, outras RAM são desconhecidas nas fases de pré-comercialização devido à limitação dos protocolos utilizados em estudos clínicos. Esses protocolos geralmente possuem algumas limitações tais como: utilização de pequeno número de pacientes em relação à prática clínica, curta duração do estudo, exclusão de pacientes que apresentam comorbidades diferentes da doença estudada. Estes fatos que dificultam a detecção de reações adversas raras ou que acontecem em fase tardias. Além disso, alguns critérios tipicamente utilizados nos estudos clínicos podem prejudicar o relato de reações adversas pouco freqüentes (IOANNIDIS e LAU, 2001). Por exemplo, o aumento do risco de eventos cardíacos graves com rofecoxib (Vioxx<sup>®</sup>) só foi sugerido por alguns estudos clínicos no ano de 2000 e 2001 (BOMBARDIER *et al.*, 2000; MUKHERJEE, NISSEN e TOPOL, 2001). Paradoxalmente, esse fato não foi relatado em estudos clínicos iniciais do Vioxx<sup>®</sup> (MORRISON, 1999).

A criação da ANVISA em 1998, dos programas de Farmacovigilância e da Rede Sentinela e do Programa de Farmácias Notificadoras no âmbito da ANVISA, foram fatores determinantes para o crescimento da Farmacovigilância no Brasil e para ampliar a segurança dos produtos para a saúde, principalmente os medicamentos, no Brasil.

No IPEC, em 1986, através de um pedido da então diretora geral médica à chefia do Serviço de Farmácia, foi solicitada a implantação da Farmacovigilância no antigo Hospital Evandro Chagas. Essa implantação começou pela reestruturação da Assistência Farmacêutica que englobou a introdução do Sistema de Distribuição de Medicamentos por Dose Unitária, da dispensação de medicamentos ambulatoriais e da orientação aos pacientes sobre a possibilidade de aparecimento de eventos adversos durante a utilização de medicamentos e da necessidade de sua notificação aos profissionais de saúde. A assistência farmacêutica multiprofissional realizada de maneira integral e humanizada foi um ponto importante para o crescimento da Farmacovigilância no instituto.

Ao longo do tempo, várias estratégias de sensibilização da equipe multiprofissional de saúde, dos pacientes, dos familiares ou cuidadores foram implantadas e implementadas. Por exemplo, elaboração de materiais educativos tais como cartilhas de Farmacovigilância, sacolas para transporte de medicamentos com

inscrições relacionadas ao uso correto dos mesmos, inserção de aulas sobre Farmacovigilância em cursos técnicos, cursos livres para pacientes e cursos de pós-graduação para profissionais de saúde, bem como disponibilização de linha telefônica, e-mail, consultório para seguimento farmacológico e profissional para notificação de suspeitas de reações adversas.

### **3.1.2 MÉTODOS EM FARMACOVIGILÂNCIA**

Entre os métodos empregados na Farmacovigilância para a identificação de reações adversas raras, a notificação espontânea é considerada potencialmente o mais custo-efetivo: os resultados compensam melhor os custos comparando-se com outras abordagens (WILHOLM et al., 1994).

O método baseia-se no acúmulo e na avaliação sistemática de notificações espontâneas de reações adversas, cuja causalidade é avaliada com a aplicação de algoritmos desenvolvidos para essa finalidade, tais como o de Naranjo e o de Karch & Lasagna (1977). Com base na consistência da hipótese de causalidade, da gravidade da reação observada, do volume de notificações e do número potencial de pessoas afetadas, são tomadas decisões quanto à comunicação à autoridade reguladora e à própria indústria, solicitando as medidas cabíveis e a ampla informação aos profissionais de saúde e ao público em geral. É importante ter em mente que o método de notificação espontânea apenas gera hipóteses, as quais devem ser testadas através de outros tipos de estudos, tais como ensaios clínicos, estudos de coorte e caso-control (CAPELLÀ & LAPORTE, 1993; WALLER, et al., 1996). O resultado da ação de Farmacovigilância pode ser a retirada de um medicamento do mercado, mas, de modo geral, conduz apenas a restrições ao uso e/ou a modificações nas informações contidas nos rótulos ou nas bulas para que contribuam para uma maior segurança no uso do medicamento (INMAN, 1993; WALLER et al., 1996).

### **3.1.3 Fluxo da Notificação de Suspeita de Reação Adversa ou Falha de Qualidade no IPEC:**

A Farmacovigilância é um instrumento importante na mudança dos padrões de utilização de medicamentos. As unidades de saúde, com esforço concentrado, apresentam a possibilidade de implementar essa nova mentalidade, tanto nos aspectos relacionados à prescrição - influenciando diretamente na prática médica – quanto no que tange à dispensação e uso. O médico passa a avaliar mais cuidadosamente o tratamento prescrito, e estará alertado, a priori, não só para os possíveis efeitos deletérios dos fármacos, mas para a possibilidade concreta de sua ocorrência. Os enfermeiros aprendem a relacionar eventos de sua prática de cuidados ao paciente com os possíveis riscos decorrentes do uso da medicação. Nutricionistas e fisioterapeutas podem conduzir a avaliação clínica dos pacientes à luz de dados relacionados à ingestão medicamentosa.

O farmacêutico, profissional do medicamento, terá na atividade de Farmacovigilância uma extensão natural de sua prática diária, a do zelo pela observância do Uso Racional de Medicamentos, e uma oportunidade inigualável de interagir com e informar à equipe multidisciplinar, podendo vir a desenvolver até mesmo a chamada “farmacovigilância preventiva”, cuja finalidade reside em antecipar e evitar os efeitos adversos no paciente, sempre que possível.

Já o paciente, familiares e cuidadores são chamados a participar do tratamento medicamentoso, e, portanto influir na decisão médica e, por conseguinte, também nas atividades de Assistência Farmacêutica que definimos multiprofissional, integral e humanizada, do momento que é convidado a fornecer informações sobre efeitos decorrentes da ingestão do medicamento.

O IPEC é voltado à pesquisa e ensino estruturados a partir da assistência às doenças infecto-parasitárias. A assistência prestada é definida a partir de projetos de pesquisa, garantido o acompanhamento do paciente até a cura ou de forma perene, no caso das patologias crônicas. O IPEC conta com um corpo de infectologistas bastante especializado. Conta ainda com um corpo de especialistas (endocrinologia, pneumologia, dermatologia, oftalmologia, dentre outras) que auxiliam na condução clínica dos casos, estando também fortemente inseridos nos protocolos de pesquisa. Todos os demais serviços participam e/ou coordenam projetos de pesquisa no Instituto, oferecendo possibilidades privilegiadas na condução de propostas interdisciplinares. O Serviço de Farmácia (SF) vem, ao longo dos últimos anos, consolidando um projeto no sentido do exercício da

Farmácia Clínica, contando já com diversas atividades implementadas que o diferenciam no cenário nacional, particularmente no estado do Rio de Janeiro. O IPEC, a despeito do pequeno número de leitos de internação, atende casuística importante em várias patologias, como por exemplo AIDS, paracoccidiodomicose, leishmaniose e paraparesia por HTLV-1. Além do atendimento em regime de internação oferece as modalidades de acompanhamento ambulatorial, hospital-dia e, em processo de estruturação, a visita domiciliar. Conta com serviço de documentação e informação bem estruturado, capaz de atender a demanda por registros fidedignos, tão necessários à implantação de um projeto dessa natureza. O Serviço de Farmácia Clínica realiza atividades de assistência e atenção farmacêutica, como suporte da assistência médica prestada, com acesso, inclusive, à determinação da concentração de fármacos em fluidos biológicos.

As atividades de farmacovigilância são realizadas por meio de notificações voluntárias de pacientes, familiares, cuidadores ou profissionais de saúde para a Seção de Farmacovigilância do Serviço de Farmácia. Após o atendimento, o paciente é orientado quanto às suas dúvidas e/ou encaminhado para a devida avaliação médica. As suspeitas de RAM são registradas em formulário próprio (anexo A), avaliadas e notificadas à ANVISA. A análise de cada caso é feita com base na literatura sobre o(s) medicamento(s) em questão, além de busca de dados clínicos do paciente nos respectivos prontuários. (Figura 7) Os formulários são arquivados na Seção de Farmacovigilância para consulta e avaliação periódica.

Além da imediata articulação com as atividades de assistência de referência da instituição, o Programa de Farmacovigilância do IPEC permite fornecer subsídios para o desenvolvimento de projetos de pesquisa científica, além de campo de ensino para alunos de graduação e pós-graduação nas diferentes disciplinas no campo da saúde.

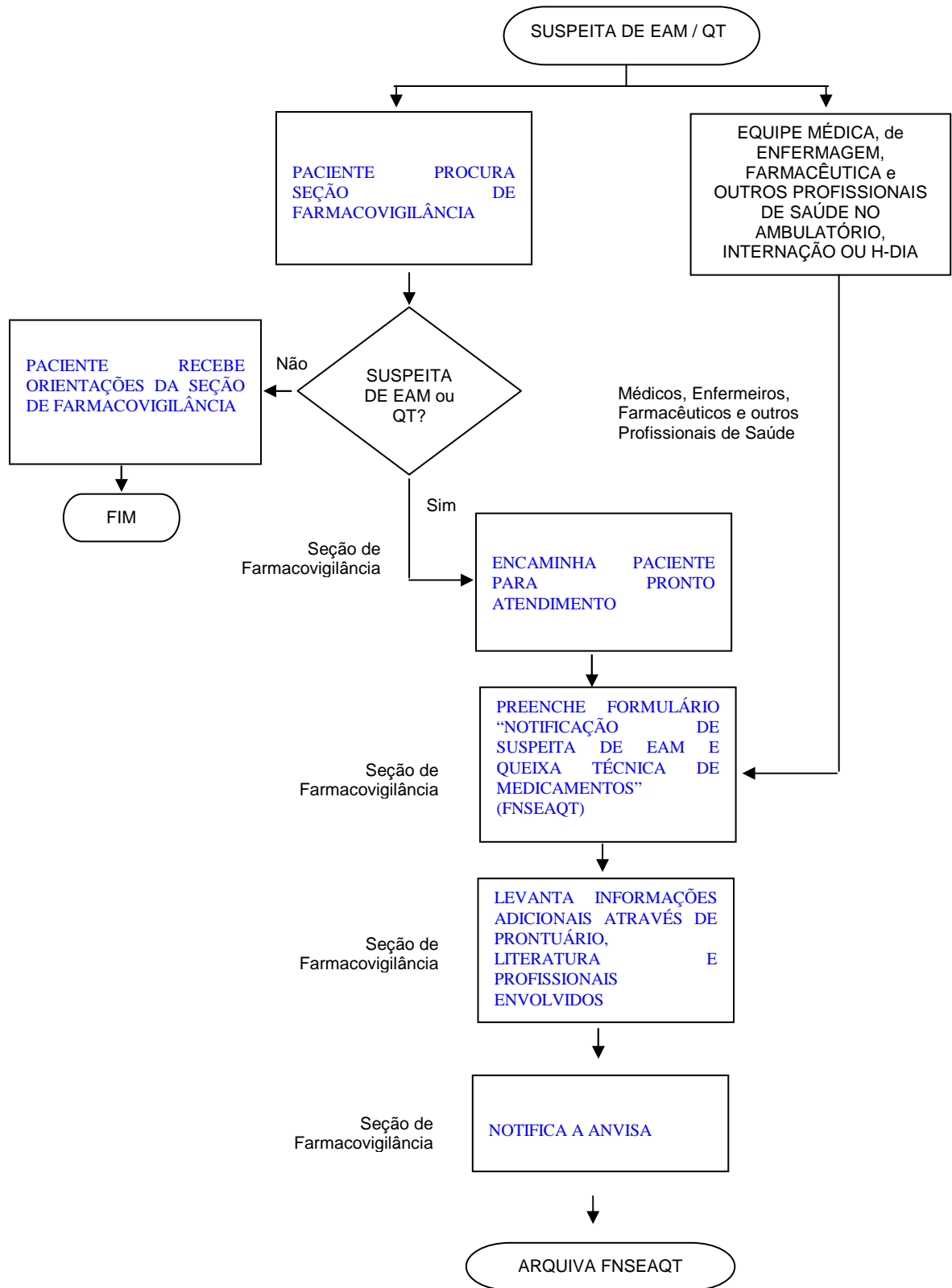


Figura 01: Organograma da Farmacovigilância.

### 3.2 – Leishmaniose Tegumentar Americana

A leishmaniose é uma doença infecciosa ainda negligenciada, não contagiosa, causada por protozoários do gênero *Leishmania*. Trata-se de uma patologia muito antiga do homem, existindo descrições na Ásia Central que datam do primeiro século d.C. Ocorre no Velho Mundo desde o Senegal, na África até a Índia e a Mongólia, sul da França e Namíbia. Dos antigos centros de distribuição de especiarias no passado originaram-se nomes como botão-do-orientes, botão-de-Delhi, botão de Bagdá, botão de Aleppo, entre outros a fim de designar essa variante da leishmaniose.

Os parasitas foram observados pela primeira vez por Cunningham, em 1885, na Índia. Posteriormente, vários pesquisadores passaram a observar e descrever o parasita. Entretanto, a doença foi descrita como síndrome clínica em 1903 por Leishman, a partir de observações feitas por ele em um grupo de soldados britânicos recém chegados da Índia com perda excessiva de peso e esplenomegalia. O patologista ao analisar células do baço de um dos soldados mortos, notou a presença de pequenas células arredondadas. Mais tarde, Leishman sugeriu que pacientes com Calazar, doença recentemente descrita por Charles Donovan, também fossem estudados após a morte para investigação destes corpúsculos arredondados. Após a análise, constatou-se que Calazar, doença caracterizada por um escurecimento da pele, se tratava da mesma patologia que Leishman havia descrito (GENARO, 2000; MEYERHOFF, 1999).

O mecanismo de infecção foi elucidado por Sinton, que mostrou a relação entre a distribuição da doença de Calazar e de insetos do gênero *Phlebotomus*. Em 1931, conseguiu-se a transmissão experimental pela picada de flebotomíneos em hamsters, provando o papel destes insetos como vetores (GENARO, 2000).

Os protozoários do gênero *Leishmania* são capazes de produzir alterações na pele, mucosas e cartilagens, caracterizando a forma tegumentar da doença. Pode haver também comprometimento de alguns órgãos, levando à leishmaniose visceral. Os parasitas são obrigatoriamente intracelulares, e irão infectar principalmente os macrófagos da pele e de órgãos do sistema retículo endotelial como fígado, baço, medula óssea e gânglios linfáticos (BRASIL, Ministério da Saúde, 2000; HERWALDT, 1999).

No Brasil, a leishmaniose é conhecida desde 1855, quando Cerqueira encontrou lesões de pele muito semelhantes às do botão-do-oriental. Em 1908, ocorreram em São Paulo numerosos casos de leishmaniose, principalmente na cidade de Bauru, durante a construção da Estrada de Ferro Noroeste do Brasil, tornando-a conhecida como úlcera de Bauru. Na década de 50, houve uma diminuição geral da ocorrência de casos de leishmaniose tegumentar, porém, nos últimos 20 anos a doença vem apresentando franco crescimento. Na região Norte, em 82% dos municípios há registros de casos, e no Nordeste ocorre praticamente em todos os municípios. Dentre as cinco regiões brasileiras, a Centro-Oeste, figura como a terceira em crescimento da doença, aumentando de 130 casos em 1980 para 4.658 em 1996, segundo dados do Ministério da Saúde. Em Mato Grosso, 100% dos municípios têm casos registrados. As regiões Sudeste e Sul também apresentam surtos epidêmicos, principalmente nos estados do Espírito Santo, Minas Gerais e Paraná (BRASIL, Ministério da Saúde, 2000; SAMPAIO & PAULA, 1999).

Apesar de não ser conhecida a prevalência mundial das diferentes formas de leishmaniose, a Organização Mundial de Saúde (OMS) estimou que ultrapassou 12 milhões de casos até 1988, e que a frequência anual prevista era de cerca de 400 mil novos casos (GENARO, 2000)

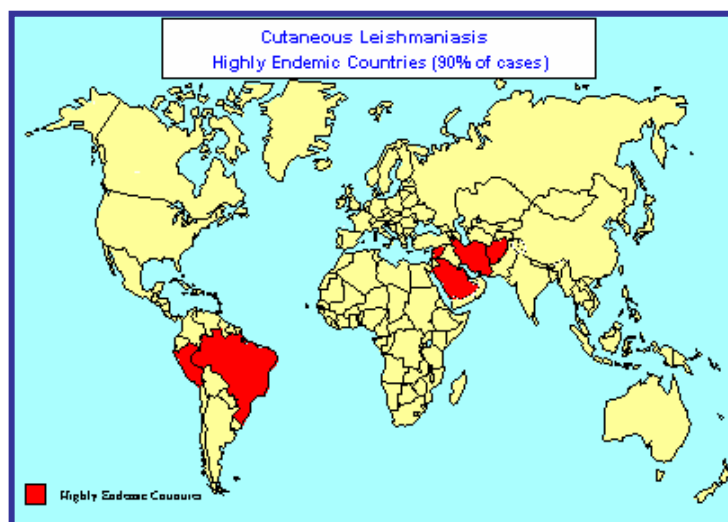
Os países desenvolvidos têm demonstrado crescente interesse pela doença, visto que viajantes estrangeiros e veteranos da Guerra do Golfo têm se infectado nas áreas endêmicas provocando risco de disseminação da doença em seus países de origem (GENARO, 2000; HERWALDT, 1999).

O resultado da infecção por *Leishmania* depende não só da espécie que é inoculada, mas também da competência imunológica individual em combater o crescimento do parasita. Tem sido cada vez mais freqüente a co-infecção de pacientes com HIV por *leishmanias*. Até recentemente, o impacto disso não tinha sido bem estabelecido, mas, em vários países, notificou-se que a leishmaniose tem emergido como importante infecção oportunista entre os pacientes com AIDS, em áreas nas quais ambas as doenças são prevalentes. Há evidências de que infecção por HIV aumenta o risco de reativação de lesões em pacientes curados. O contrário também pode acontecer; *leishmanias* parecem capazes de aumentar a replicação de HIV-1, *in vitro* e *in vivo* (WOLDAY, et al., 2001).



Devido à alta frequência da doença e grande número de indivíduos com lesões incapacitantes e casos fatais de leishmaniose visceral, a OMS incluiu a doença entre as seis mais importantes endemias do mundo. Este contexto tem estimulado pesquisas para uma melhor compreensão da imunorregulação da doença e as respostas imunes contra patógenos intracelulares (HERWALDT, 1999; GENARO, 2000).

De 1985 a 1999 no Brasil, foram registrados mais de 388 mil casos de leishmaniose tegumentar. Só nos últimos cinco anos, foram notificados cerca de 190 mil novos casos de LTA, evidenciando a franca expansão da doença no país (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).



**Figura 7: Distribuição mundial da leishmaniose cutânea.**

Fonte: <http://www.who.int/leishmaniasis.maps/en/index2.html>. Acesso em 05/01/09.

### **3.2.1 CLASSIFICAÇÃO**

O gênero *Leishmania* inclui várias espécies que são patogênicas ao homem. As infecções causadas por esse gênero são, de modo geral, classificadas como leishmaniose tegumentar, que pode ser dividida ainda em cutânea, mucosa ou muco-cutânea, e leishmaniose visceral, forma crônica e generalizada da doença. Estas síndromes resultam da replicação do parasita em macrófagos da pele, mucosas nasal, oral, faríngea e laríngea e de alguns órgãos como fígado, baço e medula óssea, respectivamente. São causadas por aproximadamente 21 espécies

que podem ser transmitidas por cerca de 30 espécies diferentes de vetores (HERWALDT, 1999; MEYERHOFF, 1999; MURRAY, 2001).

### 3.2.1.1 LEISHMANIOSE TEGUMENTAR

A leishmaniose tegumentar é enfermidade polimórfica de pele e mucosas, caracterizada principalmente por lesões de pele nos sítios primários de inoculação dos parasitas. Apesar da forma mais comum ser representada por uma úlcera única, a doença apresenta uma grande variedade de manifestações clínicas, como lesões múltiplas (forma cutânea disseminada), lesões nodulares (forma enérgica) e lesões cutâneo-mucosas (forma muco-cutânea) que afetam regiões como as mucosas nasais, oral, faríngea e laríngea. Esta forma é geralmente desfigurante e pode, em alguns casos, evoluir para o óbito por acometimento respiratório secundário (GENARO, 2000; SAMPAIO & PAULA, 1999; JONES, et al., 1987).

Atualmente, são conhecidas várias espécies de *Leishmania* capazes de causar leishmaniose tegumentar, porém somente algumas provocam doença no homem. Espécies como *L. tropica*; *L. major* e *L. aethiopica* são responsáveis pela doença no Velho Mundo. A primeira é agente etiológico da leishmaniose cutânea antroponótica ou urbana. Nesta, o homem é considerado o único hospedeiro que mantém a infecção na natureza. Há relatos de lesões cutâneas devidas a este parasita em cães, entretanto, a importância deste animal como reservatório permanece duvidosa. Os vetores suspeitos são do gênero *Phlebotomus*: *P. papatasi*; *P. serjenti*; *P. chabandi* e *P. perfiliewi*, ocorrendo em diferentes regiões endêmicas (GENARO, 2000).

A leishmaniose cutânea causada por *L. major* é tipicamente rural, tendo como reservatórios naturais roedores como *Rhombomys optimus* (Afeganistão, Irã e áreas da ex-URSS); *Meriones crassus* e *Psammomys obesus* (Israel e Líbia) e *Arvicanthis niloticus* (Oeste da África). Várias outras espécies de roedores têm sido encontradas infectadas por *L. major* e na Arábia Saudita houve relatos de cães infectados com este agente. Flebotomíneos como *P. papatasi*, *P. caucasicus*, *P. andrejevi*, *P. mongolensis* têm sido indicados como vetores da *L. major*. A *L. aethiopica* causa a doença principalmente em áreas montanhosas da Etiópia e Monte Elgon, no Quênia. Seus hospedeiros mais importantes pertencem aos gêneros *Procavia* e

*Heterohyrax*. Apenas dois vetores têm importância epidemiológica: *P. longipes* e *P. pedife* (GENARO, 2000).

A leishmaniose tegumentar americana é endêmica em várias regiões das Américas Central e do Sul. Existem diversas espécies responsáveis pela doença nas Américas, entretanto, três merecem maior atenção: *L. brasiliensis*; *L. guyanensis*; *L. amazonensis* (GENARO, 2000; JONES, et al., 1987).

A leishmaniose tegumentar americana é um dos grandes problemas de Saúde Pública. No Brasil verifica-se a sua ampla distribuição no território nacional, com maior frequência entre os habitantes das áreas rurais. Somente não foram registrados casos autóctones em Santa Catarina e Distrito Federal. Elevados índices de prevalência ocorriam no passado em zonas de colonização recente, coincidindo com as derrubadas de mata, para a abertura de rodovias e de Estradas de Ferro. Este fato foi observado recentemente na Região Amazônica, onde tem havido um aumento extraordinário da LTA em decorrência do desmatamento da floresta, para a construção da Belém-Brasília, criação de novos grupos populacionais e desenvolvimento das atividades agrícolas. Ultimamente, vários casos têm sido registrados em regiões ocupadas há muito tempo, exemplificadas pelo Vale do Rio Doce e outras, em Minas Gerais, e pelas zonas serranas e adjacências de Ibiapaba, Baturité e Araripe, no Ceará.

As Regiões Nordeste e Norte detêm a grande maioria dos casos observados.

Na Região Norte, destaca-se o Estado do Amazonas e do Pará. Roraima e Rondônia não fizeram notificações.

Na Região Nordeste, o maior número de casos foi registrado no Ceará, mas onde se tem o melhor sistema de notificações. O problema assume também importância na Bahia, Paraíba, Piauí, Pernambuco, Alagoas, Rio Grande do Norte e Sergipe, mas as notificações não são de qualidade.

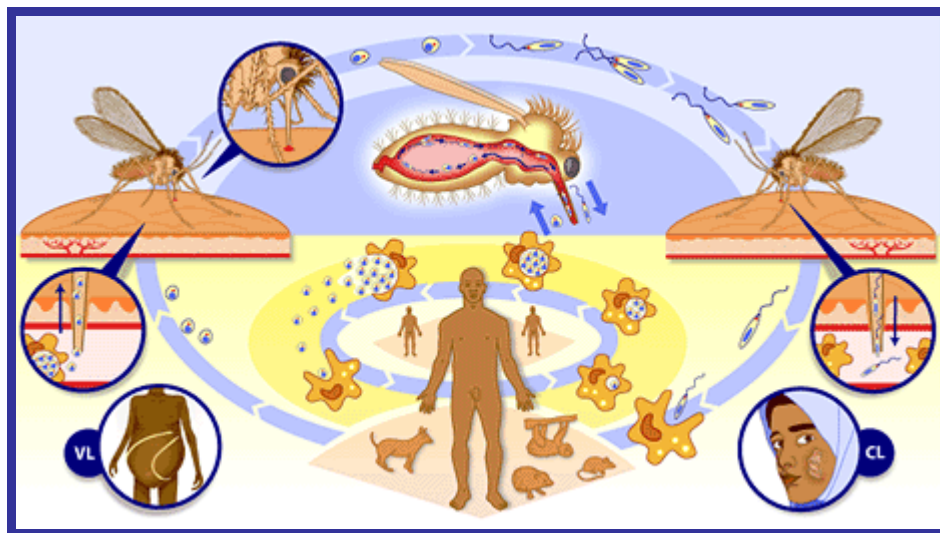
Na Região Centro-Oeste os números são pouco significativos, devendo-se assinalar a tendência ao aumento da frequência em Goiás.

Na Região Sudeste, Minas Gerais e Espírito Santo apresentam um número considerável de casos.

Na Região Sul, o Paraná é o principal estado da doença.

### 3.2.2 AGENTE ETIOLÓGICO E CICLO

Leishmanias são protozoários patogênicos da ordem *Kinetoplastida* pertencentes à família *Trypanosomatidae* (Anexo A). Seu ciclo de vida dimórfico consiste em promastigotas e paramastigotas extracelulares flagelados que se multiplicam e se desenvolvem no trato digestivo de insetos flebotomíneos e amastigotas intracelulares aflagelados que se desenvolvem em vacúolos lisossômicos de macrófagos de uma ampla variedade de mamíferos (SACKS & KAMHWI, 2001; MICHALICK, 2000) (Figura 2).



**Figura 2: Ciclo epidemiológico das leishmanioses tegumentar e visceral, mostrando os vetores, reservatórios e o homem.**

Fonte: <http://www.who.int/tdr/diseases/leis/lifecycle.html>. Acesso em 05/01/09.

O ciclo se inicia quando o sangue infectado com formas amastigotas é passado para o vetor durante o repasto sanguíneo. No interior do trato digestivo do flebotomíneo, ocorrem muitas alterações fisiológicas como a secreção de proteases hidrolíticas pelo epitélio digestivo do vetor e a formação de uma membrana ao redor do sangue infectado denominada matriz peritrófica. Esta matriz é secretada também pelo epitélio digestivo do inseto, sendo composta por proteínas e proteoglicanos. Suas funções parecem estar relacionadas com a proteção do próprio epitélio contra

danos às vilosidades e infecções por microorganismos patogênicos (SACKS & KAMHWI, 2001; PIMENTA, et al., 1997).

Ainda dentro das células infectadas, os parasitas multiplicam-se rapidamente até que estas se rompem pondo em liberdade grande quantidade de formas amastigotas. Estas sofrem uma multiplicação e transformam-se em promastigotas entre 12 e 18 horas após o repasto sanguíneo, adaptando-se às novas condições existentes. São inicialmente pró-cíclicos e permanecem pequenos ovóides apresentando pouca motilidade (GENARO, 2000).

Posteriormente, ocorre rápida multiplicação destas formas que começam a transformar-se em promastigotas longos e delgados com grande motilidade denominados promastigotas nectomonados. Todo este processo ocorre ainda dentro da matriz peritrófica que parece criar uma barreira contra a rápida difusão das enzimas proteolíticas, limitando assim sua exposição aos parasitas. Se durante esta fase inicial a matriz parece favorecer a sobrevivência do parasita, mais tarde esta se torna uma barreira física ao desenvolvimento da *Leishmania* (SACKS & KAMHWI, 2001).

Estudos envolvendo *Phlebotomus mongolensis* infectado por *L. donovani* e *P. papatasi* infectado por *L. panamensis* nos quais a matriz peritrófica não foi quebrada durante a digestão do sangue resultaram em aprisionamento e posterior excreção dos parasitas do trato digestivo do inseto. Enzimas quitinolíticas derivadas dos parasitas têm sido apontadas como as responsáveis pela quebra da parte anterior da membrana. Foi observado também que a persistência da infecção depende da ligação do parasita às células epiteliais do trato intestinal do inseto, mediada por uma superfície de lipofosfoglicano (LPG) (MICHALICK, 2000).

Evidência importante para o papel do LPG nas interações entre o parasita e o epitélio do vetor foi demonstrada através do uso de mutantes defeituosas em LPG que foram incapazes de se ligar e sustentar a infecção no intestino do inseto. Uma proteína de 65 KDa foi identificada em *Phlebotomus papasi* como o receptor para LPG de *L. major*. Variações na estrutura dos LPG têm sido implicadas na especificidade de várias *Leishmanias* às diferentes espécies de flebotomíneos (SOARES *et al.*, 2002).

Posteriormente, promastigotas nectomonados transformam-se em promastigotas haptomonados, formas mais curtas que se multiplicam rapidamente

e, em promastigotas metacíclicas, formas curtas e delgadas com alta motilidade, possuindo um flagelo no mínimo duas vezes maior que seu corpo. Estas formas nunca são vistas em divisão. Neste estágio ocorre uma migração destas formas para a região torácica do inseto, levando a um acúmulo de parasitas atrás da válvula cardíaca (PIMENTA *et al.*, 1997).

Esta migração tem sido geralmente atribuída a um gradiente de concentração de açúcares seguido pelos parasitas. A capacidade dos promastigotas migrarem quimiotaxicamente na presença de açúcares tem sido demonstrada *in vitro*, entretanto também tem sido vista na ausência de uma refeição rica em açúcares. Formas haptomonadas ligam-se via hemidesmossomos ao epitélio intestinal do vetor, enquanto as formas metacíclicas permanecem nadando livremente no lúmen, migrando inclusive para regiões como esôfago, faringe e probóscida do inseto (GENARO, 2000).

A incapacidade das formas metacíclicas de ligarem-se às células do epitélio intestinal do vetor pode ser explicada, pelo menos em parte, pela perda do potencial intrínseco de ligação. Modificações estruturais ocorridas na superfície do LPG fazem com que os açúcares terminais responsáveis pela ligação ao epitélio não estejam mais expostos. Acredita-se que estas promastigotas metacíclicas são inoculadas durante o repasto sangüíneo (SCHLEIN & JACOBSON, 1998).

### 3.2.3 TRATAMENTO

O desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento da leishmaniose tem sido dificultado pela falta de um sistema simples e rápido de avaliação aplicável às várias espécies do gênero *Leishmania*. Além disso, a pouca atratividade que essa doença, assim como a maioria das protozooses, exerce sobre as grandes companhias farmacêuticas contrasta com dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), que tem considerado a doença como um dos maiores problemas em saúde pública mundial, particularmente na África, Ásia e América Latina. O surgimento de um número cada vez maior de casos de co-infecção entre leishmaniose e HIV tem dado uma nova dimensão a um velho problema (ARANA *et al.*, 2001; DURAND *et al.*, 1997).

Diversas modalidades de tratamentos têm sido empregadas, entretanto, nenhuma demonstrou ser tão eficiente quanto a terapia com antimoniatos, sendo, portanto, as drogas de escolha para todas as formas de leishmaniose (ARANA *et al*, 2001).

### 3.2.3.1 ANTIMONIAIS

Os antimoniais trivalentes [Sb(III)], conhecidos como tártaros eméticos (Figura 4) foram introduzidos na terapêutica por Gaspar de Oliveira Vianna (Figura 3) em 1912, quando o médico brasileiro tratava pacientes com leishmaniose cutânea. Alguns anos depois, na Itália, este composto foi utilizado no tratamento do Calazar (BERMAN, J. D., 1988).



**Figura 3: Gaspar Viana.**

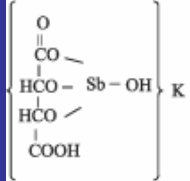
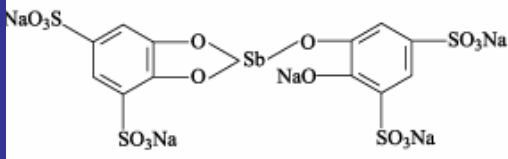
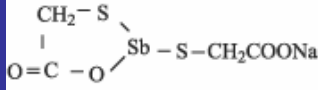
Fonte: <http://www.inventabrasilnet.t5.com.br/ydoetro.htm>. Acesso em 05/01/09.

Devido à toxicidade elevada e os graves efeitos colaterais associados ao tártaro emético, formulações contendo antimônio pentavalente foram desenvolvidos. Em 1920 foi desenvolvido o primeiro composto à base de antimônio pentavalente, um derivado uréico do ácido *p*-aminofenol estibínico (FRANCO, M. A. *et al.*, 1995).

Posteriormente, Schmidt introduziu na terapêutica o gluconato de antimônio pentavalente sódico, onde o antimônio apresenta-se complexado a dois carboidratos na forma de estibogluconato de sódio (Figura 5), conhecido como Pentostam<sup>®</sup> (Glaxo SmithKline) (BERMAN, J. D., 1988).

Na década de 40, surgiu na França o antimoniato de N-metil glucamina (Fig.6), composto resultante da reação entre o ácido antimônico e a N-metil

glucamina, sendo a última derivada da aaminação redutiva da glicose em presença da metilamina, cujo nome comercial é Antimoniato de meglumina<sup>®</sup>. Enquanto o Pentostam<sup>®</sup> é usado nos países de língua inglesa, o Antimoniato de meglumina<sup>®</sup> é comercializado nos países de língua francesa e espanhola (FRANCO, M. A. *et al.*, 1995).

Fórmula estrutural	Nome químico/ Nome comercial
	<p>Tartarato de antimônio e potássio<sup>16</sup></p> <p>Tártaro emético</p>
	<p>Antimoniato de bis-catecol-3,5-dissulfonato sódico<sup>16</sup></p> <p>Stibophen, Repodral, Fuadina</p>
	<p>Tioglicolato de sódio e antimônio<sup>16</sup></p>

**Figura 4: Estruturas químicas dos primeiros compostos à base de antimônio utilizados na terapêutica: Os Tártaros eméticos (antimoniatos trivalentes)**

Fonte: RATH *et al.* *Fármacos empregados no Tratamento da Leishmaniose*.

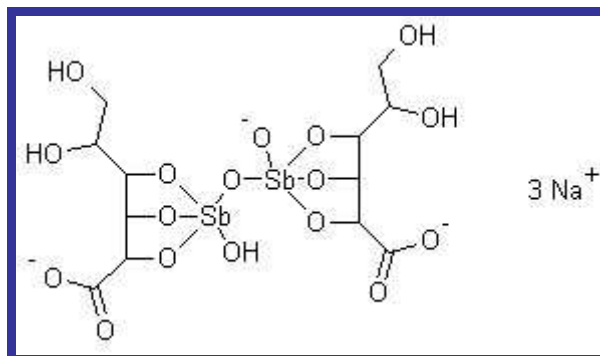
Química Nova, 2003.

A estrutura química dos antimoniais pentavalentes [Sb(V)] é pouco conhecida. A estrutura comumente sugerida para o Pentostam<sup>®</sup> mostra duas moléculas de gluconato complexadas via oxigênio a duas moléculas de antimônio (Sb), com três átomos de sódio balanceando as três cargas negativas no restante da molécula.

O peso molecular dessa estrutura é de 746u e a osmolaridade de uma solução de 100mg de Sb/mL é cerca de 1.644 mOsmol. Foi recentemente determinado por cromatografia em poliacrilamida que Pentostam<sup>®</sup> consiste de numerosos complexos de Sb cujos pesos moleculares variam entre 100-4000 u.



Igualmente, pouco se sabe sobre a estrutura e composição do Antimoniato de meglumina<sup>®</sup>.

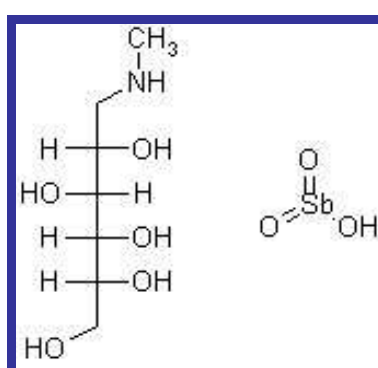


**Fig.5: Estrutura proposta para o Estibogluconato de Sódio (Pentostam<sup>®</sup>).**

Fonte: RATH *et al.* *Fármacos empregados no Tratamento da Leishmaniose.*

Química Nova, 2003.

Dados obtidos por espectrometria de massas têm sido usados para propor uma estrutura na qual duas moléculas de N-metil glucamina (NMG) estão coordenadas a um único átomo de Sb. Entretanto, estudos mais recentes sugerem que o antimoniato de meglumina consiste de uma mistura de componentes que coexistem em solução.



**Figura 6: Estrutura proposta para o antimoniato de N-metilglucamina (Antimoniato de meglumina<sup>®</sup>).**

Fonte: RATH *et al.* *Fármacos empregados no Tratamento da Leishmaniose.*

Química Nova, 2003.

As fórmulas gerais encontradas foram  $(\text{NMG-Sb})_n\text{-NMG}$ ; os maiores componentes tinham pesos moleculares de 507, 820, 1132 e 1444 u e  $(\text{NMG-Sb})_n$ , e os menores componentes 314 u e 627 u. As moléculas de Sb e NMG alternam-se entre estas cadeias, onde cada Sb está coordenadamente ligado a dois grupos hidroxila de cada molécula de NMG adjacente.

As moléculas de NMG que não estão em posições terminais na cadeia estão ligadas a dois átomos de Sb. O componente  $(\text{NMG-Sb})_2$ , cujo peso molecular é 627 u, deve possuir estrutura cíclica. As ligações parecem relativamente lábeis e os vários oligômeros permanecem num equilíbrio determinado pela concentração da solução, onde concentrações mais altas parecem favorecer um aumento no grau de polimerização (BERMAN, 1988; ROBERTS *et al*, 1998).

O mecanismo de ação dos antimoniais é ainda pouco esclarecido, mas como a maioria dos metais pesados, parece ser multifatorial. Acredita-se que os antimoniais inibem etapas do metabolismo energético dos parasitas. *In vitro*, a exposição de amastigotas de *L. mexicana* a 150-500 $\mu\text{g}$  de Sb/mL, na forma de Pentostam<sup>®</sup>, durante 4h, resultou num decréscimo dose-dependente na viabilidade celular, de modo que apenas 39% dos amastigotas sobreviveram a exposição de 500 $\mu\text{g}$ /mL. Esta exposição também resultou num decréscimo dose-dependente na produção de  $\text{CO}_2$  de certos substratos.

Observou-se que a produção de  $\text{CO}_2$  oriunda de [6-C] glicose foi 31%; [C] palmitato foi de 12-33%, ambas em relação ao valor de controle. Entretanto, os valores oriundos da [1-C] glicose [C] acetato foram de 86-94%. Estes resultados indicam que enzimas glicolíticas e da oxidação de ácidos graxos, mas não as da via hexose-monofosfato e do ciclo do ácido cítrico, são inibidas por tratamento com Sb. Observou-se uma inibição de ATP e GTP e um conseqüente aumento também dose-dependente na produção de ADP e GDP. Acredita-se que os antimoniais ligam-se a várias proteínas com subunidades cujos pesos moleculares estão entre 14.000-68.000 u, levando à inibição das atividades das vias glicolítica e oxidação de ácidos graxos (BERMAN, 1988).

A possibilidade de Sb(III) estar envolvida neste mecanismo foi sugerida primeiramente por Goodwin e Page, observando que organismos hospedeiros são capazes de reduzir Sb(V) a Sb(III). Recentemente, Milkeley *et al.*, analisando a concentração das formas iônicas do antimônio Sb(V) e Sb(III) na urina, plasma e

sangue total de pacientes com leishmaniose antes, durante e depois da administração intramuscular de Antimoniato de meglumina<sup>®</sup> em baixas doses, encontraram as primeiras evidências para a bio-redução de Sb(V) e Sb(III). Não se sabe ao certo onde isto ocorre; alguns autores sugerem que seja nos macrófagos, outros já acreditam que ocorrem nos parasitas (RATH et al, 1997).

Apesar do sucesso dos regimes terapêuticos recomendados, algumas questões têm sido levantadas. Semelhantes recomendações terapêuticas são aplicadas ao Sb proveniente do Antimoniato de meglumina<sup>®</sup>, e do Pentostan entretanto, não há dados disponíveis com estudos comparativos entre altas e baixas doses de antimoniato de meglumina e nenhum indício de que há equivalência entre as duas formulações. No Brasil, o Centro Nacional de Epidemiologia (CENEPI), da Fundação Nacional de Saúde (FUNASA), visando o controle da doença e padronização do tratamento, elaborou manuais como instrumentos básicos e fundamentais de orientação sobre as várias formas de leishmaniose. Para a LV recomenda-se a dose de 20mg de Sb/Kg/d, por no mínimo 20 e no máximo 40 dias, com o limite máximo de três ampolas por dia. Em casos onde a resposta clínica nos primeiros 20 dias não é evidente, o tempo de tratamento deverá ser de, no mínimo, 30 dias. Nas formas cutânea localizada e disseminada recomenda-se 15mg de Sb/Kg/d durante 20 dias seguidos, nunca excedendo três ampolas por dia. Se não houver cicatrização completa após três meses do término do tratamento, o esquema deverá ser repetido, desta vez por 30 dias. Em caso de não resposta, utilizar fármacos de segunda linha. Na forma difusa, a dose deverá ser de 20mg de Sb/kg/dia, no mínimo por 20 dias. Na fase inicial pode haver resposta ao antimoniato, porém as recidivas são freqüentes (YAFEE & ARANDA, 1992; PIRMOHAMED et al, 1998; GENARO, 2000).

A variabilidade no sucesso do tratamento da leishmaniose com os antimoniatos tem sido atribuídas à emergência de cepas resistentes de parasitas ou fatores farmacológicos como absorção do fármaco nos tecidos infectados. Entretanto, estudos investigando as composições de Pentostam<sup>®</sup> e Antimoniato de meglumina<sup>®</sup>, usando métodos químicos específicos para determinação de Sb(V) e Sb(III), revelaram discrepâncias das informações fornecidas pelos fabricantes. Observou-se, por exemplo, que em todas as ampolas analisadas, tanto de Pentostam<sup>®</sup> quanto de Antimoniato de meglumina<sup>®</sup>, havia Sb(III) cujas

concentrações variavam entre 10,5 e 15,8% do antimônio total determinado. Em todos os casos, a quantidade total de antimônio encontrado foi sempre maior (107-156%) que as declaradas pelos fabricantes. Estes resultados mostram que há necessidade de uma avaliação mais precisa da composição das ampolas de Pentostam<sup>®</sup> e Antimoniato de meglumina<sup>®</sup> visando uma padronização do produto, de modo a tornar mais confiável a análise dos resultados de estudos farmacocinéticos e clínicos com estes agentes (PIRMOHAMED *et al.*, 1998; JUNTTI-PATNEN & NEUVONEN, 2002).

Observações feitas sobre um regime de tratamento empírico, realizado no IPEC durante muitos anos, onde se administrava uma ampola de Antimoniato de meglumina<sup>®</sup> diariamente a pacientes com LC, durante 30 dias, sem qualquer ajuste de dose por peso dos pacientes, levaram alguns pesquisadores a investigar um grupo de 15 pacientes após 5 anos do final do tratamento. Notaram que apesar da grande variação das doses, todos os pacientes foram curados e nenhum deles apresentou reativação da lesão. Baseado nestes dados foi desenhado um estudo no qual comparou-se uma dose de 5mg de Sb/Kg/d (dose média encontrada entre aqueles 15 pacientes) com a dose de 20mg de Sb/Kg/d. Um grupo total de 23 pacientes foi testado, onde 10 de 12 pacientes que receberam a dose baixa e 9 de 11 que receberam a dose alta responderam satisfatoriamente ao tratamento. Em geral, os dois regimes foram bem tolerados, sendo que as reações adversas foram mais freqüentes nos pacientes do grupo das altas doses. Resultados como estes podem indicar que mais estudos farmacocinéticos devem ser realizados no intuito de estabelecer-se o melhor regime terapêutico (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2000).

Em relação à Farmacocinética, estudo demonstrou que após administração intramuscular de 10mg de Sb/Kg/d, os níveis séricos encontrados foram 12-15 $\mu$ g Sb/mL entre 0,5-1h. Há um rápido declínio da concentração plasmática de modo que, após 8 horas da injeção, os níveis séricos estão entre 0,5-2,0 $\mu$ g Sb/mL e de 0,07-0,1 $\mu$ g Sb/mL, depois de 24 horas. Num segundo estudo, a farmacocinética de Sb foi dividida em três eventos. O primeiro é representado por uma fase inicial de absorção com um tempo de meia-vida de apenas 0,85 h; o segundo é caracterizado por uma fase de rápida eliminação cuja meia-vida é de 2 horas. No terceiro ocorre uma eliminação lenta, cujo tempo de meia-vida é de 76 horas. Mais de 80% do Sb administrado são excretados pelos rins durante a fase de eliminação rápida (6-8h

após injeção). Trabalhos com hamsters infectados com *L. donovani* revelaram níveis razoáveis de Sb no fígado e baço. Observou-se também que cerca de 85% da eliminação dos parasitas ocorre até 24 horas após a administração da dose (PIRMOHAMED et al, 1998; HERWALDT, 1999).

Em termos de toxicidade, as reações adversas mais comuns na terapia com antimoniais são mialgias e artralguas, náuseas, vômitos, dores abdominais, pirose, prurido, cefaléia, dor no local de aplicação, tontura, palpitações, nervosismo, choque pirogênico e edema, porém a frequência e intensidade desses efeitos são discretas ou moderadas e raramente exigem suspensão do tratamento. O maior efeito tóxico associado aos antimoniais é, sem dúvida, a cardiotoxicidade. Este efeito tóxico é marcadamente maior com os antimoniais trivalentes, porém, quando altas doses dos antimoniais pentavalentes são administradas podem ocorrer alterações sobre o aparelho cardiovascular. Estas alterações são caracterizadas por distúrbios de repolarização e são traduzidas por mudanças no padrão eletrocardiográfico. As mudanças consistem basicamente de achatamento ou inversão da onda T e prolongamento de intervalo QT corrigido (QTc) dose e tempo dependentes. A monitorização eletrocardiográfica deve ser semanal, especialmente em pacientes acima de 50 anos e, caso ocorra arritmia, deve-se suspender o tratamento e utilizar os fármacos alternativos. Além dos efeitos cardiotóxicos, outras reações graves podem ocorrer como insuficiência renal aguda ou nefrotoxicidade; icterícia ou hepatotoxicidade e pancreatite aguda. Qualquer manifestação considerada grave deve ser notificada aos órgãos de controle sanitário (TAUSSIG, 1962; PIRMOHAMED et al, 1998; GENARO, 2000; MEYERHOFF, 1999).

Os antimoniais são contra-indicados em pacientes que fazem uso de  $\beta$ -bloqueadores e/ou drogas antiarrítmicas, ou que apresentam distúrbios renais ou hepáticos. O uso em mulheres grávidas, principalmente nos 2 primeiros trimestres de gestação, deve ser evitado, visto que há indícios de teratogênese destes agentes (GENARO, 2000; SAMPAIO & PAULA, 1999).

É recomendável que os pacientes não usem bebidas alcoólicas durante o tratamento devido às alterações hepáticas, e repouse. Após o tratamento, o paciente deve ser acompanhado e avaliado periodicamente observando-se os critérios de cura (GENARO, 2000).

Apesar das reações adversas associadas ao seu uso e da necessidade de tratamento parenteral prolongado, os antimoniais permanecem como os fármacos de primeira escolha por sua eficácia, segurança e baixo custo.

Entretanto, fracassos na terapia com antimoniais são conhecidos há muito tempo. A resistência aos fármacos tem sido o maior problema no tratamento da doença. Na Índia uma série de estudos conduzidos entre 1994 e 1997 mostrou taxas de fracasso no tratamento de paciente LV entre 34-64%. Estudos realizados com pacientes quenianos com LV não responsivos ao tratamento revelaram alguns aspectos importantes. Não existem características que diferenciem pacientes responsivos e não responsivos ao tratamento. Outra observação interessante foi que a maior parte dos pacientes não responsivos era criança, sugerindo talvez que estas necessitem de mais antimônio que os adultos para obter cura parasitológica. Observou-se também que pacientes apresentando múltiplas recidivas tornavam-se resistentes ao tratamento. O mecanismo de como isto ocorre não é bem conhecido, porém parece que fatores relacionados ao hospedeiro também estejam envolvidos. Acredita-se que a eficácia da terapia com os antimoniais seja dependente da resposta mediada por células T. Experimentos usando camundongos BALB/c eutímicos e atímicos, infectados com *L. donovani*, revelaram que hospedeiros deficientes em células T (atímicos) não respondem adequadamente ao tratamento. Estudos clínicos em Bihar, em pacientes com calazar, mostraram altas taxas de resistência ao Sb e muitos casos de recidivas após o tratamento, levando os pesquisadores à dramática conclusão de que depois de 50 anos de uso eficaz em pacientes de regiões endêmicas como Bihar, a utilidade destes fármacos nestes locais chegou ao fim (WOLDAY et al, 2001; MURRAY, 2001; SACKS & KAMHAWI, 2001).

O crescente número de casos não responsivos ao tratamento em regiões endêmicas tem sugerido o surgimento de cepas resistentes aos antimoniatos. Esta hipótese levou pesquisadores a testar a susceptibilidade de cepas isoladas de pacientes não responsivos à terapia tradicional. Observou-se nesses estudos que a susceptibilidade de promastigotas ao Sb(V) é pouco afetada e, portanto, a resistência parece restrita a fase intracelular, dependendo inclusive da transformação de Sb(V) em Sb(III). Há indícios da formação de um conjugado deste com um grupamento tiol que, posteriormente é expulso por transportadores

contendo atividade ATPase intrínseca. A super expressão de genes que codificam proteínas semelhantes à glicoproteína P tem sido associada a este evento. Entretanto, estudos recentes usando cepas resistentes ao Sb(V), investigando sobretudo aspectos moleculares, encontraram uma seqüência do DNA, localizada no cromossomo 9, cuja transfecção experimental estabeleceu uma relação com a resistência. Segundo os autores, um estímulo, no caso a exposição ao Sb, ativa a proteína quinase que, em cascata, amplia o sinal gerado pela superfície celular gerando resposta biológica complexa que seria responsável pela resistência (LOANNIDIS, 2001; BOMBARDIER et al., 2000; SACKS & KAMHAWI, 2001; MICHALICK, 2000; SOARES et al, 2002).

### **3.2.3.2 OUTROS FÁRMACOS**

As alternativas terapêuticas nos casos de resistência consistem na Anfotericina B e na Pentamidina, ambos empregados com cautela devido a seus efeitos tóxicos marcantes. Outros fármacos têm sido estudados e testados no tratamento da leishmaniose; entre eles destacam-se a aminosidina e o miltefosina (KIMBEL, 1993; TAUSSIG, 1962).

## **4 OBJETIVO**

### **4.1 OBJETIVO GERAL**

Avaliar a frequência das reações adversas ao antimoniato de meglumina usado no tratamento medicamentoso da leishmaniose tegumentar americana em crianças e adolescentes, no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas da Fundação Oswaldo Cruz, no período de 2003 a 2006.

### **4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Identificar, analisar e classificar as reações adversas ao antimoniato de meglumina quanto à causalidade das mesmas, tomando por base o algoritmo de Naranjo e quanto à gravidade segundo critério da Aids Clinical Trials Group (ACTG) e Organização Mundial da Saúde (OMS).



## **5 METODOLOGIA**

### **5.1 ASPECTOS ÉTICOS**

O presente trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC), como parte do projeto que engloba toda a farmacovigilância do Serviço de Farmácia: “Monitorização e Avaliação de Eventos Adversos a Medicamentos nos Pacientes Assistidos no IPEC - FIOCRUZ através do Sistema de Notificação Espontânea de Caso” - CEP-IPEC: 0016.0.009.000-07.

Além de atender todas as exigências da Declaração de Helsinki (1996), está de acordo com os requisitos da Resolução do Conselho Nacional de Saúde 196/96 e suas complementares que normatizam as pesquisas envolvendo seres humanos no Brasil. Este trabalho não apresenta conflito de interesse.

### **5.2 DESENHO DO ESTUDO**

A presente dissertação é um estudo transversal, descritivo, retrospectivo.

### **5.3 LOCAL DO ESTUDO**

O estudo foi desenvolvido no IPEC, unidade técnico-científica-assistencial da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), especializada em doenças infecciosas e

parasitárias, com 25 leitos de internação comum, 04 leitos em Centro de Tratamento Intensivo (CTI) e 15.000 pacientes ambulatoriais/mês.

Sua missão institucional é “contribuir para a melhoria das condições de saúde da população brasileira através de ações integradas de pesquisa clínica, desenvolvimento tecnológico, ensino e assistência de referência na área de doenças infecciosas”. Sua visão é “ser reconhecido no âmbito nacional e internacional pela sua excelência em pesquisa clínica em doenças infecciosas”.

O IPEC abriga o Laboratório de Vigilância em Leishmaniose, que funciona como Centro de Referência Regional em Leishmanioses, e é responsável pela disponibilização de orientação e de atendimento clínico e laboratorial (sorológico, parasitológico e histopatológico, entre outros) tanto de pacientes humanos quanto animais, buscando trazer à população a oportunidade de realizar um tratamento correto e eficaz.

O Laboratório de Vigilância em Leishmanioses é credenciado pelas Secretarias Estadual e Municipal do Rio de Janeiro (SES/RJ e SMS/RJ), e pelo Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) em nível nacional. Constitui-se de um grupo multiprofissional cuja qualificação responde pelo desenvolvimento de atividades especializadas que abrangem diversos aspectos associados ao: atendimento de pacientes para diagnóstico clínico-laboratorial, tratamento e controle de cura; atendimento de animais domésticos para diagnóstico clínico-laboratorial; recebimento de espécimes clínicos (amostras de sangue, biópsias e aspirado de medula óssea) para diagnóstico sorológico, pesquisa de amastigotas (exame direto), cultura e identificação de *Leishmania*, exame histopatológico e imunopatológico, PCR etc.; investigação epidemiológica; orientação e assessoramento aos profissionais da rede do SUS, incluindo Ministério da Saúde, secretarias municipais e estaduais de saúde e outras instituições sobre condutas diagnósticas, terapêuticas, profiláticas e de controle; realização de cursos e treinamento de pessoal; elaboração e execução de projetos de pesquisa; orientação de alunos de nível médio, de graduação e de pós-graduação *stricto* e *lato sensu*; divulgação de conhecimentos técnico-científicos através de palestras, conferências, aulas, participação em congressos, elaboração de livros e capítulos de livros, publicações científicas e na imprensa leiga; além de outros veículos de comunicação.

O Serviço de Farmácia vem ao longo dos últimos anos consolidando projetos de exercício da Farmácia Clínica, contando já com diversas atividades implementadas, que o diferenciam no cenário nacional, particularmente no Estado do Rio de Janeiro. Dentre essas, pode-se citar a orientação dada ao usuário no momento da dispensação ambulatorial de medicamentos, o acompanhamento dos usuários que estão incluídos em protocolos clínicos envolvendo novos fármacos e novos esquemas terapêuticos na terapia do HIV e o Serviço de Farmacovigilância no monitoramento das reações adversas. Estas atividades são desenvolvidas com a finalidade precípua de promoção do uso racional de medicamentos, como suporte à assistência médica prestada.

Por seu perfil de instituição de saúde voltada simultaneamente para pesquisa, ensino e serviço de referência, constitui-se como cenário privilegiado para os estudos clínicos de Farmacovigilância.

#### **5.4 PERÍODO DO ESTUDO**

O estudo piloto para avaliação da ficha foi realizado no ano de 2002. Neste ano foram tratadas oito crianças e adolescentes com antimonialato de meglumina e a ficha aplicada foi aprovada para a utilização no estudo.

O estudo iniciou em 2003 para não haver influência de medicamentos com falha de qualidade em períodos anteriores. Nesses lotes foram verificados os laudos técnicos e possíveis notificações de falha de qualidade, obtendo resultados negativos com relação à consulta.

#### **5.5 POPULAÇÃO DO ESTUDO**

O estudo envolveu a análise de prontuários das crianças e adolescentes de 0 a 19 anos incompletos que tiveram o diagnóstico de Leishmaniose tegumentar americana no período de janeiro de 2003 a dezembro de 2006. Também foram analisados os formulários de notificação de suspeita de eventos adversos a medicamentos (FNSEQT) que envolveram estes pacientes, no

mesmo período, bem como o banco de dados do serviço de epidemiologia do IPEC e do Laboratório de Vigilância em Leishmanioses.

## **5.6 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

Crianças e adolescentes de 0 a 19 anos, atendidas no IPEC, com diagnóstico de leishmaniose tegumentar americana, em uso de antimoniato de meglumina no período do estudo.

## **5.7 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

Foram excluídos os pacientes que não se enquadravam nos critérios acima ou que tiveram diagnóstico incerto da doença infecciosa leishmaniose tegumentar.

## **5.8 COLETA DE DADOS**

O Formulário de Notificação de Suspeita de Eventos Adversos e Queixa Técnica Relacionados a Medicamentos (FNSEAQT).

Estudo piloto com oito prontuários foi realizado para verificar a viabilidade da utilização da ferramenta.

Assim, neste trabalho, os dados foram coletados dos prontuários dos pacientes e das FNSEQT provenientes dos arquivos da Seção de Farmacovigilância, de acordo com os critérios de inclusão descritos anteriormente.

Estes dados foram ainda complementados com o banco de dados do Laboratório de Vigilância em Leishmanioses, visando assegurar que todos os pacientes atendidos no período fossem considerados no trabalho.

As notificações coletadas foram examinadas para verificação da necessidade de informações complementares e controle de qualidade da

informação prestada. Sempre que necessário, o prontuário médico era utilizado para complementação das informações.

## 5.9 ANÁLISE DOS DADOS

### 5.9.1 RELAÇÃO CAUSAL

As suspeitas de reação adversa tiveram a causalidade avaliada de acordo com o algoritmo de Naranjo (Naranjo *et al*, 1981) (Figura 8). Entre os itens analisados encontram-se: faixa etária, sexo, análise de causalidade, potencial de gravidade e evolução de pacientes.

<b>Crítérios para a definição da relação causal</b>	<b>Sim</b>	<b>Não</b>	<b>NS</b>
1 - Existem relatos conclusivos sobre esta reação?	+1	0	0
2 - O evento clínico apareceu após a administração da droga suspeita?	+2	-1	0
3 - A reação desapareceu quando a droga suspeita foi descontinuada ou quando um antagonista específico foi administrado?	+1	0	0
4 - A reação reapareceu quando a droga é re-administrada?	+2	-1	0
5 - Existem causas alternativas(outras que não a droga) que poderiam ser causadoras da reação?	-1	+2	0
6 - A reação reaparece quando um placebo é administrado?	-1	+1	0
7 - A droga foi detectada no sangue ou em outros fluidos biológicos em concentrações sabidamente tóxicas?	+1	0	0
8 - A reação aumenta de intensidade com o aumento da dose ou torna-se menos severa com a redução da dose?	+1	0	0
9 - O paciente tem história de reação semelhante para a mesma droga ou outra similar em alguma exposição prévia?	+1	0	0
10 - A reação adversa foi confirmada por qualquer evidência objetiva?	+1	0	0

**Figura 8: Algoritmo de Naranjo.**

De acordo com essa análise, a reação foi classificada como definida, provável, possível ou duvidosa (Figura 9) (NARANJO e col., 1981; LUCINDA e col., 2006).

<b>Somatório</b>	<b>Categoria</b>
Maior ou igual a 9	Definida
Entre 5 e 8	Provável
Entre 1 e 4	Possível
Menor ou igual a 0	Duvidosa

**Figura 9: Classificação das reações adversas pelo algoritmo de Naranjo.**

### 5.9.2 ANÁLISE DA GRAVIDADE

Para avaliar a gravidade das reações adversas, foi utilizada a classificação do grupo de estudos clínicos em AIDS (ACTG, 1992):

- 1) REAÇÃO ADVERSA LEVE: (Grau 1) é normalmente passageira, sem necessidade de nenhum tratamento especial e não interfere nas atividades diárias normais do voluntário;
- 2) REAÇÃO ADVERSA MODERADA: (Grau 2) causa inconveniência e/ou preocupação ao voluntário. Pode interferir nas atividades diárias, mas normalmente é melhorada com tratamentos simples, podendo requerer terapia sistêmica ou outros tratamentos importantes;
- 3) REAÇÃO ADVERSA GRAVE (Grau 3) limitação marcante da atividade, alguma assistência pode ser necessária, possível necessidade de tratamento, hospitalização ou cuidado hospitalar;

4) REAÇÃO AVERSA SÉRIA (Grau 4) é aquela potencialmente ameaçadora à vida ou fatal, que resulte em incapacidade permanente, que resulte em anomalia congênita, neoplasia ou que necessite de hospitalização prolongada ou ainda é devida à overdose do medicamento.

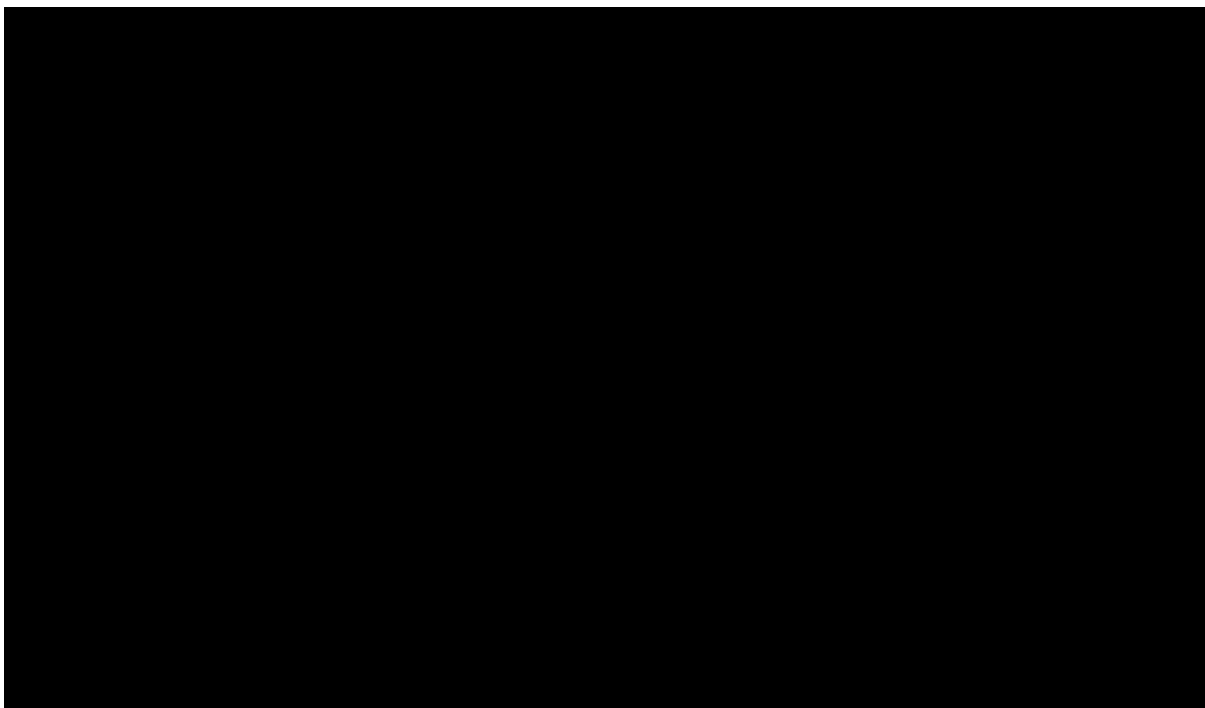
Todas as reações adversas que envolveram a necessidade de anamnese clínica para sua classificação foram encaminhadas para a Coordenação do Centro de Internação deste instituto. Os resultados foram tabulados e as estatísticas descritivas realizadas por meio do *software* Microsoft Office Excel 2007®.

## 6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

No período de estudo, foram identificados cento e um (101) pacientes, dentre eles crianças e adolescentes, na faixa etária de 0 a 19 anos, com perfil de inclusão. Porém foi excluída uma adolescente gestante de 37 semanas que recebeu anfotericina B, como é indicado pela literatura internacional.

Quarenta e oito (48) pacientes foram tratados com antimoniato de meglumina e não apresentaram nenhum episódio de reação adversa durante toda a duração do tratamento, sendo vinte e nove (29) do sexo masculino e dezenove (19) do sexo feminino (Gráfico 1).

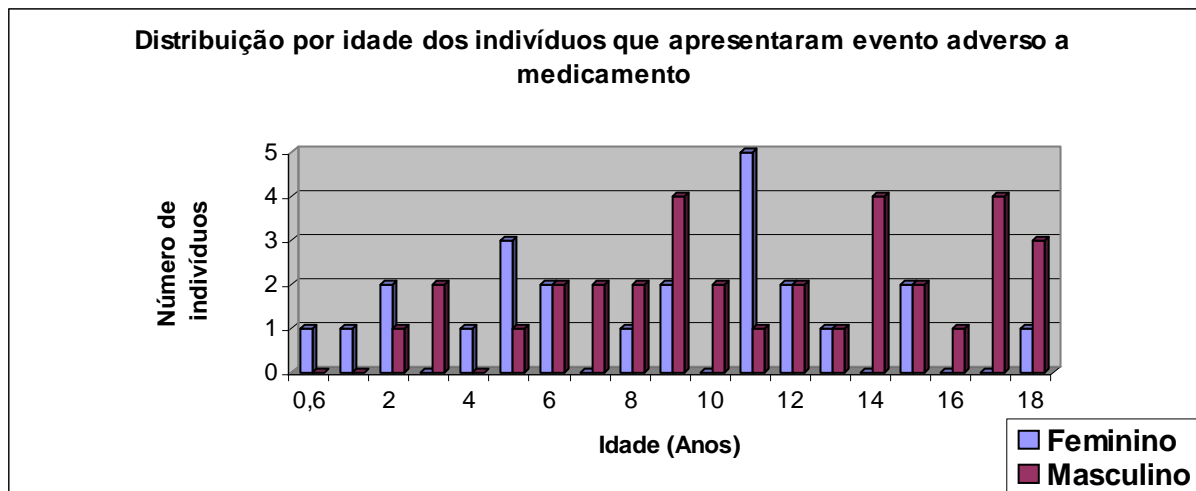
**GRÁFICO 1: Pacientes que Não Apresentaram Evento Adverso**





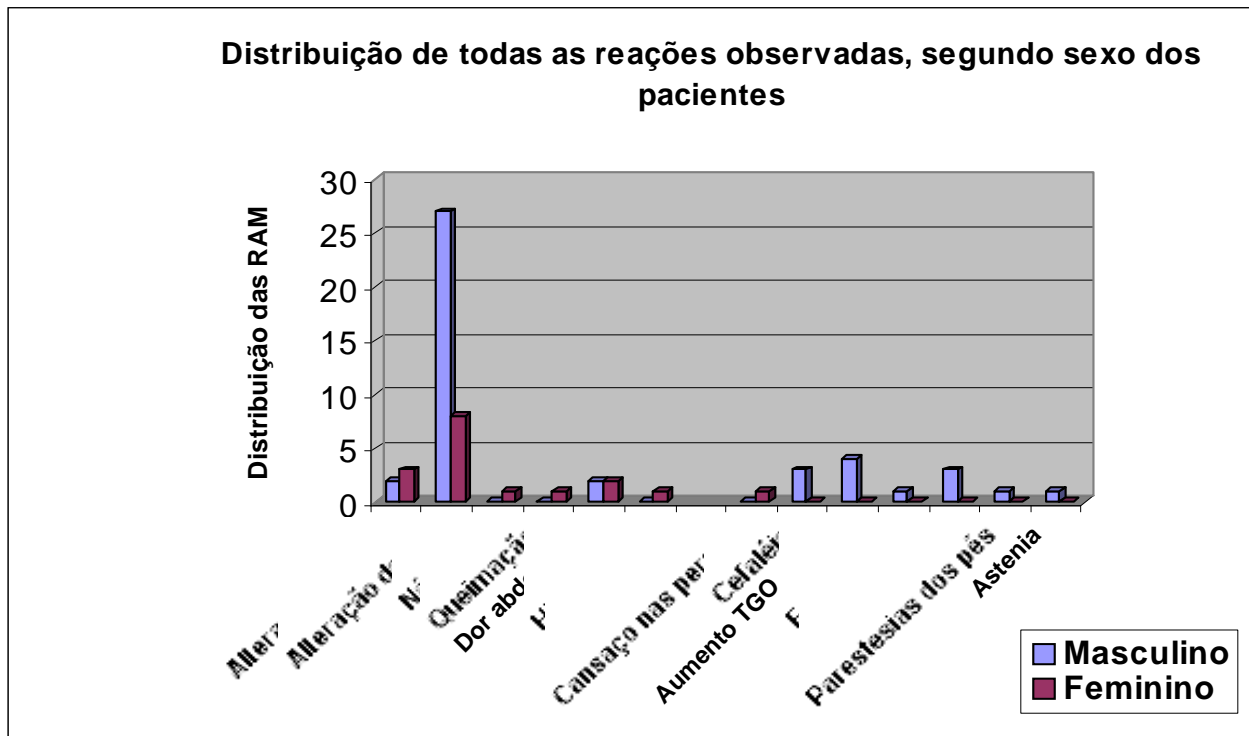
Dos cinquenta e dois (52) pacientes restantes da amostra, sendo trinta e sete (37) do sexo masculino e quinze (15) do sexo feminino (Gráfico 2), todos apresentaram pelo menos a ocorrência de um episódio suspeito de reação adversa, com prevalência de sessenta e sete por cento (67%) de alteração da fosfatase alcalina, alteração da QTC nove vírgula seis por cento (9,6%), dor abdominal sete vírgula sete por cento (7,7%), alteração da concentração de TGO e TGP sete vírgula sete por cento (7,7%), cefaléia cinco vírgula oito por cento (5,8%), urticária cinco vírgula oito por cento (5,8%), e as seguintes reações: náuseas, queimação, hipotensão, cansaço nas pernas, eczemas, parestesias dos pés e astenia tiveram uma frequência de um vírgula nove por cento (1,9%).

**GRÁFICO 2: PACIENTES QUE MANIFESTARAM REAÇÕES ADVERSAS, DISTRIBUÍDOS POR SEXO E IDADE.**



Todos os pacientes, que manifestaram alguma suspeita de reação adversa aos medicamentos, fizeram uso de antimoniato de meglumina. Todas as suspeitas foram analisadas com base no algoritmo de Naranjo e foram indicativas (Gráfico 3). Três reações se mostraram reações graves e 34 moderadas (NARANJO, C. A.; BUSTO E. U., 1992).

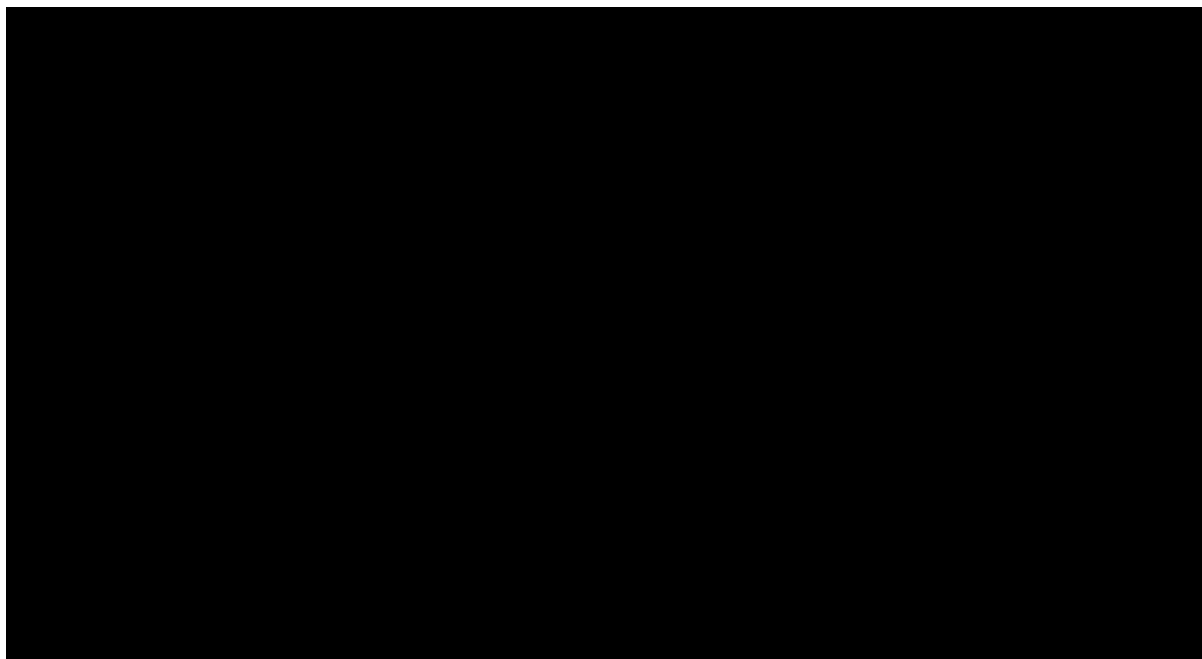
**GRÁFICO 3: REAÇÕES OBSERVADAS SEGUNDO SEXO DOS PACIENTES.**



Após a identificação e coleta das suspeitas de reações adversas, todas foram classificadas, sendo três ditas graves e 34 moderadas.

A análise das fichas de suspeitas de eventos adversos mostrou que o programa de leishmaniose registra 100% desse tipo de notificação. Este fato foi demonstrado também pela análise dos prontuários dos pacientes que apresentaram 100% das informações das reações adversas descritas. O cruzamento permitiu verificar que 100% das informações não possuíam diferença entre os dados do serviço de farmácia e do prontuário dos pacientes, inclusive para as reações laboratoriais que não são comuns de serem notificadas pelos profissionais de saúde, principalmente os profissionais médicos.

#### GRÁFICO 4: REAÇÕES ADVERSAS E GRAVIDADE DAS REAÇÕES



Cinqüenta e dois por cento das pessoas que foram investigadas tiveram reações adversas. Essa percentagem alta de notificações contraria os dados que mostram a subnotificação de eventos adversos como uma realidade. Justifica-se o percentual alto obtido nesse estudo a partir da qualidade dos dados que foram cruzados, sejam as fichas de notificações de reações adversas, prontuários e o banco de dados do Laboratório de Vigilância em Leishmanioses. A LTA é uma linha de pesquisa do IPEC e recebe atenção.

A escolha do programa de leishmaniose se deu justamente devido à qualidade dos profissionais envolvidos na equipe multiprofissional e seu histórico de ações de pesquisa, ensino e serviço de referência em todas as esferas de governo, inclusive no atendimento a crianças e adolescentes, faixa etária normalmente não assistida pela instituição.

É claro que a humanização no atendimento também é um diferencial que deve ser apontado. Aliado a isso um Serviço de Farmácia que inova e que mantém uma excelência em atendimento não só aos pacientes internados, como ambulatoriais. Os profissionais desse serviço além de fornecerem os medicamentos permitem o acesso à educação em saúde implementando ações multiprofissionais

tais como não permitir que qualquer paciente, portador de leishmaniose, seja atendido sem ser notificado o caso de leishmaniose e nem que saia com dúvida de como administrar o medicamento, nesse caso o antimoniato de meglumina.

A frequência das reações adversas demonstradas neste estudo foi mais baixa devido ao protocolo próprio de tratamento deste Instituto. Porém, as subnotificações também foram menores devido à inserção do Serviço de Farmácia no fluxo de investigação de agravos sendo responsável pela dispensação de medicamentos após ter verificado a correta notificação do paciente. Este fato permitiu a maior integração com a equipe de leishmaniose e, assim, maior acompanhamento das notificações de suspeita de reações adversas.

A monografia do antimoniato não relata a incidência e nem a frequência das reações, quanto mais na faixa etária descrita neste trabalho. O estudo demonstra que precisamos continuar acompanhando as reações de produtos que é considerado um produto de alta vigilância.

Os resultados mostram que apesar do índice de notificações ser significativo, as notificações de reações adversas a medicamentos confirmadas demonstram que muitas reações são moderadas ou graves. E que provavelmente o uso de dose mais baixa no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas leva a menor reação adversa, embora essa dose tenha sido demonstrada até agora como sendo eficaz.

A menor ocorrência de reações adversas ocorreu nos menores de um ano, o que pode ser explicado pelo fato de ser mais difícil de notificar pela falta de capacidade do paciente de se expressar e depender do cuidador ou do profissional de saúde para notificar. Mas a distribuição não teve alteração significativa pela faixa etária.

A ocorrência de maior frequência de reações adversas no sexo masculino não foi conclusiva, pois segue a mesma proporção do sexo dos pacientes tratados no mesmo período. Embora tenham ocorrido três reações consideradas graves nenhuma delas evoluiu, ao contrário, todas regrediram.

Segundo a Portaria nº 3.916/98 do Ministério da Saúde a definição da Assistência Farmacêutica refere-se às atividades relacionadas com medicamentos, destinadas a apoiar ações de saúde demandadas por uma comunidade. Envolve o abastecimento de medicamentos, sua conservação e controle de qualidade, a segurança e a eficácia terapêutica, o acompanhamento e avaliação de sua

utilização, a obtenção e a difusão de informação sobre medicamento e a educação permanente dos profissionais de saúde, dos pacientes, familiares, cuidadores e do meio ambiente, para assegurar o uso racional de medicamentos.

A RDC 338/04 do conselho Nacional de Saúde, que resolve aprovar a Política Nacional de Assistência Farmacêutica, foi estabelecido com base nos seguintes princípios: Política Nacional de Assistência Farmacêutica é parte integrante da Política Nacional de Saúde, envolvendo um conjunto de ações voltadas à promoção, proteção e recuperação da saúde e garantindo o princípios da universalidade, integralidade e equidade; Assistência Farmacêutica deve ser compreendida como política pública norteadora para a formulação de políticas setoriais, entre as quais destacam-se as políticas de medicamentos, de ciência e tecnologia, de desenvolvimento industrial e de formação de recursos humanos, dentre outras, garantindo a intersetorialidade inerente ao sistema de saúde do país (SUS) e cuja implantação envolve tanto o setor público como privado de assistência à saúde.

Segundo Angonensis (2008), o resgate da função da Assistência Farmacêutica vem sendo feito a partir da reestruturação e da ampliação da Assistência Farmacêutica transformando em uma Assistência Farmacêutica Multiprofissional Integral e Humanizada. Com essa prática, o maior benefício da implantação deste novo modelo está no restabelecimento da relação terapêutico entre o farmacêutico que apenas era considerado o responsável pela fabricação e aquisição de medicamentos. Mas atualmente, seu reconhecimento como co-responsável pela terapia do paciente e promotor do uso racional de medicamentos, tanto em nível individual como coletivo, adquire grande ênfase.

A prática da Assistência Farmacêutica foi contemplada desde 1998, porém sua força maior começou a ser destinada agora, com a finalidade principal de garantir a promoção do uso racional de medicamentos, por intermédio de ações que disciplinem a prescrição, a dispensação e o consumo e através também da utilização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais.

A portaria do Ministério da Saúde nº 3.916/98 dispõe a criação de uma Política Nacional de Medicamentos (PNM) com o propósito de “garantir a necessária segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos, a promoção do uso racional e o acesso da população àqueles considerados essenciais”. Uma das diretrizes relatadas na PNM é a reorientação da Assistência Farmacêutica, definida como “Um

grupo de atividades relacionadas com o medicamento destinadas a apoiar as ações de saúde demandadas por uma comunidade”. Envolve o abastecimento de medicamentos em todas e em cada uma de suas etapas constitutivas, a conservação e controle de qualidade, a segurança e a eficácia terapêutica dos medicamentos, o acompanhamento e avaliação da utilização, a obtenção e a difusão de informação sobre medicamentos e a educação permanente dos profissionais de saúde, dos pacientes, dos familiares, dos cuidadores e do meio ambiente para segurar o uso racional de medicamentos.

Ainda de acordo com a PNM, a dispensação é uma prática destinada ao profissional farmacêutico, onde é proposto um ou mais medicamentos a um paciente, geralmente com apresentação de uma prescrição. Neste ato o farmacêutico informa e orienta os pacientes, e/os familiares, e/os cuidadores, e/os profissionais de saúde sobre o uso adequado do medicamento e seu risco para a sociedade e/ ou meio ambiente.

A assistência farmacêutica multiprofissional integral e humanizada vem sendo utilizada como instrumento de educação ensino e saúde. Acontece em notificação de vínculos com o farmacêutico que possibilita a construção de processos de educação e promoção à saúde por facilitar a proximidade e contato com o usuário e/ ou cuidador com o medicamento. Essa forma de atendimento aperfeiçoar-se-á com práticas da humanização, não só a humanização do farmacêutico e também dos demais profissionais de saúde, que vão enfatizar o vínculo e reconhecimento pela assistência farmacêutica integral prestada.

Estudo realizado por MEROLA *et. al* (2005) demonstra que a intervenção farmacêutica realizada durante a assistência farmacêutica é necessária, pois aumenta a adesão e/ ou compliênce do paciente a seus regimes de tratamento e pode promover redução de custos hospitalares, de internação, das RAMs e risco para o meio ambiente.

Segundo ROLIM (2008), muitos pacientes não aderem o tratamento. Essa não adesão à prescrição reflete a falta de uma posição educativa na interação farmacêutico com os pacientes, familiares, cuidadores e profissionais de saúde, prevista quando estes não são orientados no momento da dispensação dos medicamentos. A qualidade da orientação prestada na entrega do medicamento pode resultar na adesão ao tratamento farmacológico. Assim a efetiva AF, mesmo

setor público, como foi realizado neste trabalho, deve ser intensificado com recursos pedagógicos elementares na prática da educação em saúde e aprimorar o contato humanizado com o paciente para garantir o compromisso social do farmacêutico

O URM também propõe diminuição de gastos com saúde pública nos municípios, uma vez que a demanda de medicamentos fora das listas básicas começa a comprometer os cofres públicos devido aos processos judiciais existentes. Pelo fato dos pacientes adquirirem os medicamentos e não aderir ao tratamento ocorre um desperdício, possibilidade de automedicação, com a polifarmácia formada com medicamentos sem uso no domicílio (ROLIM, 2008).

As visitas domiciliares também são importantes para identificar a polifarmácia inutilizada na casa do paciente. Verifica-se ainda, se os medicamentos estão em condição de uso ou se precisa ser descartados.

Segundo MARQUES (2008), a assistência farmacêutica é um fator importante na qualidade do serviço oferecido aos pacientes, familiares, cuidadores e profissionais de saúde.

De acordo com a referência do *Drug Information for the Consumer* (MICROMEDEX, 2009), ele classifica as reações adversas do medicamento em toda a população, não especificando em crianças e adolescentes como:

Muito comum (> 1/10): Febre, arritmias, náusea, dor abdominal, xerostomia, desconforto, cefaléia, perda de apetite, dores muscular e estomacal, e vômito.

Raro: (> 1/10.000 e < 1/1.000): Mudança da pigmentação da face, calafrios, tosse ou rouquidão, diminuição da quantidade e frequência urinária, dificuldades respiratórias, dor precordial, perda ou diminuição da consciência, *rash* cutâneo e urticária.

Todas as reações caracterizaram-se, pela frequência de ocorrência, como muito comuns na população estudada, que era de crianças e adolescentes.

## 7 CONCLUSÃO

O estudo das reações adversas de medicamentos é uma importante ferramenta de assistência farmacêutica que permite utilizar os medicamentos com uma maior segurança. Ainda mais quando se trata de populações vulneráveis tais como crianças e adolescentes sendo que essas populações não são o alvo natural das pesquisas clínicas e os medicamentos para serem testados têm de ser utilizados com extrema cautela e ética.

A avaliação da frequência das reações adversas ao antimoniato de meglumina usado no tratamento medicamentoso da leishmaniose tegumentar americana em crianças e adolescentes permitiu concluir que uma unidade pública de saúde pode desenvolver um excelente sistema de Farmacovigilância desde que haja a participação dos profissionais de saúde, pacientes e familiares e cuidadores.

A assistência realizada pelo serviço de Farmácia Hospitalar no IPEC foi de extrema importância para que se pudesse entrar em contato com o dia a dia dessa área profissional. Todos os setores da Farmácia são muito importantes. A seção de atendimento aos pacientes internados permite uma assistência farmacêutica integral prestando uma atenção individualizada para cada paciente e facilita a mesma. Além disso, é uma forma muito eficaz de economia, pois evita desperdício de medicamentos. O principal problema da Farmácia talvez seja o pequeno número de farmacêuticos existentes, sobrecarregando esses profissionais. Atividades que devem ser vistoriadas por farmacêuticos, como a conferência das doses unitárias e atenção farmacêutica, são feitas por técnicos. Esses fatores podem prejudicar a eficiência do serviço, apesar de os técnicos e estagiários presentes serem bastante eficientes.



O antimoniato de meglumina é um medicamento que precisa ser mais estudado através de critérios de evidências clínicas para confirmar a sua dose de tratamento e posologia, além de ter sido classificado como medicamento de alto risco ou de alta vigilância em todo o país devido à sua história conturbada. Utilizando os critérios atuais de ética em pesquisa no país, principalmente quanto a declaração de Helsinki nos seus artigos 29, que é a utilização do placebo e no artigo 30, que é o sujeito criança, que é visivelmente demonstração de evolução de uma espécie, deverão ser desenvolvidos novos estudos utilizando ferramentas para evidências clínicas para este medicamento, em especial em crianças e adolescentes.

## 8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARANA, B.; RIZZO, N.; DIAZ, A. *Chemoterapy of Cutaneous leishmaniasis: a review*. Med. Microbiol. Immunol. 2001; 190: 93-95.

ARRAIS, P . S. D., 1996. Farmacovigilância: Até que enfim no Brasil. Saúde em Debate, 49/50:80-82.

B.; REED, S. G.; NETTO, E. M.; TADA, M.S.; FRANCA, F.; WIESE, K.; GOLIGHTLY, L.; FIKRIG, E.; COSTA, J. M. L.; CUBA, C.C.; MARSDEN, P. D. *Epidemiology of American Cutaneous Leishmaniasis due to Leishmania braziliensis braziliensis*. J. Inf. Dis., 1987; 156 (1): 73-83.

BATES DW, CULLEN DJ, LAIRD N, PETERSEN L, SMALL SD, SERVI D, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. JAMA 1995; 274:29-33.

Bates, Cullen and Laird, 1999

BERMAN, J. D. *Chemoterapy for Leishmaniasis: Biochemical Mechanismis, Clinical Efficacy, and Future Strategies*. Rev. Infect. Dis. 1988; 10(3): 560-586.

BERMAN, J. D.; GALLALEE, J. F.; GALLALEE, J. V. *Pharmacokinetics of pentavalent antimony (Pentostam) in Hamsters*. Am. J. Trop. Med. Hyg. 1988; 39(1):41-45.

BERMAN, J. D.; KSIONSKI, G.; CHAPMAN, W. L.; WAITS, V. B.; HANSON, W. L. *Activity of Amphotericin B Colesterol Dispersion (Amphocil) in Experimental Visceral Leishmaniasis*. Antimicrob. Agents. Chemother. 1992; 36(9): 1978-80.

BOMBARDIER C, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. **N Engl J Med.** 2000 Nov 23;343(21):1520-8, 2 p following 1528.

BORST, P.; OUELLETTE, M. *New mechanisms of drug resistance in parasitic protozoa.* Ann. Rev. Microbiol. 1995; 49: 427-460.

BRASIL. Ministerio da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral.* PÓS-GRADUAÇÃO EM Vigilância Epidemiológica – Brasília: MS, 2003. 122p.:il

CAPELLÀ, D. & LAPORTE, J. R., 1993. La notificación espontánea de reacciones adversas a medica-mentos. In: Principios de Epidemiología del Medicamento ( J. R. Laporte & G. Tognoni, org.), pp. 147-170, Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas.

COÊLHO, H. L., 1998. Farmacovigilância: Um instrumento necessário. Cadernos de Saúde Pública,14:871-875

Darcy & Griffin, 1994

DURAND, R.; PAUL, M.; RIVOLLET, D.; FESSI, H.; HOUIN, R.; ASTIER, A.; DENIAU, M. *Activity of pentamidine-loaded poly (D,L-lactide) nanoparticles against Leishmania infantum in a murine model.* Parasite. 1997; 4: 331-336.

FAICH, G. A., 1996. US adverse drug reaction surveillance 1989 – 1994. Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 5:393-398.

FRANCO, M. A.; BARBOSA, A. C.; R, RATH, S.; DOREA, J. G. *Antimony oxidation states in antileishmanial drugs.* Am. J. Trop. Med. Hyg. 1995; 52(5): 435-7.

FUCIK, H. & EDWARDS, E. R., 1996. Impact and credibility of the WHO adverse reactions signals. Drug Information Journal, 30:73-80.

GENARO, O. Leishmaniose Tegumentar Americana. In: NEVES, D.P. *Parasitologia Humana*. 10ª ed. São Paulo: Atheneu, 2000. cap.7, p.41-60.

GENARO, O. Leishmaniose Tegumentar do Velho Mundo. In: NEVES, D.P. *Parasitologia Humana*. 10ª ed. São Paulo: Atheneu, 2000. cap.8, p.61-63.

GENARO, O. Leishmaniose Visceral Americana. In: NEVES, D.P. *Parasitologia Humana*. 10ª ed. São Paulo: Atheneu, 2000. cap.9, p.64-81.

GOMES, M. J. V. M.; REIS, A. M. M. *Ciências Farmacêuticas Uma Abordagem em Farmácia Hospitalar*. São Paulo: Atheneu, 2003; 109-145 p.

HERWALDT, B. L.; BERMAN, J. D. *Recommendations for treating Leishmaniasis with sodium stibogluconate (Pentostam) and review of pertinent clinical studies*. Am. J. Trop. Med. Hyg. 1992; 46(3):296-306.

HERWALDT, B.L. Leishmaniasis. *Lancet*, 1999; 354:1191-99

INMANN, B., 1993. 30 Years in post-marketing surveillance. A personal perspective. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2:239-258.

JONES, T. C.; JOHNSON, W.D.; BARRETO, A. C.; LAGO, E.; BADARO, R.; CERF, Karch e lasagna, 1977

KARCH, F . E. & LASAGNA, L., 1977. Toward the operational identification of adverse drug reactions. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 21:247-254.

KIMBEL, K. H., 1993. Thirty years after thalidomide: Still plenty to do. *International Journal of Risk and Safety in Medicine*, 4:1-12.

L.JUNTTI-PATINEN & P.J. NEUVONEN. Drug-related deaths in a university central hospital. *Eur J Clin Pharmacol* (2002) 58: 479–482.

LAPORTE, J. R.; BAKSAAS, I. & LUNDE, P. K. M., 1993 General background. In: Drug Utilization Studies Methods and Uses (M. N. G. Duker, ed.), pp. 5-22 WHO Regional Publications, European Series 45 Copenhagen : WHO

LAWSON, D. H., 1997. Pharmacovigilance in the 1990s. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 44:109-110.

Lepel et al,1998

LIRA, R. SUNDAR, S. MAKHARIA, A. KENNEY, R. GAM, A. SARAIVA, E. SACKS, D. *Evidence that the High Incidence of Treatment Failures in Indian Kala-Zar is Due to Emergence of Antimony-Resistant Strains of Leishmania donovani*. *J. Infect. Dis.* 1999; 180: 564-7.

Loannidis and Lau,2001

MAGALHÃES, S. M. S. e CARVALHO W. S. Ciências Farmacêuticas. *Uma abordagem em Farmácia Hospitalar*. M.J .V.M. Gomes & A.M.M.Reis (org.), 1 ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2001. Cap.6, p.109-124

*Manual de Controle da Leishmaniose Tegumentar Americana*. 5.ed. Brasília, DF 2000. 62p.

Medical Journal. 316 (1998) 1295-1298

MEYERHOFF, A., U., S. *Food and Drug Administration Approval of Liposomal Amphotericin B for treatment of visceral leishmaniasis*. *Clin. Inf. Dis*,1999; 28: 42-8

MICHALICK, M.S.M., O. Gênero *Leishmania*. In: NEVES, D.P. *Parasitologia Humana*. 10ª ed. São Paulo: Atheneu, 2000. cap.6, p.34-40.

MINISTÉRIO da Saúde, Fundação Nacional de saúde. Centro Nacional de Epidemiologia.

Mokhiber,1995

MUKHERJEE D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA*. 2001 Aug 22-29;286(8):954-9. Review. Summary for patients in: *Can Fam Physician*. 2002 Sep;48:1449-51

MURRAY, H. W. *Clinical and Experimental Advances in Treatment of Visceral Leishmaniasis*. *Antimicrob. Agents. Chemother.*, 2001; 45 (8): 2185-2197.

MURREY, H. W.; HARIPRASHAD, J.; FICH, H. R. E. *Treatment of Experimental Visceral Leishmaniasis in a T-cell-deficient Host: Response to Amphotericin B and pentamidine*. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 1993; 37(7):1504-1505.

NEGREIROS, R. L.; Agravos Provocados por Medicamentos em Crianças até 12 anos de idade, no Estado do Rio de Janeiro, entre os anos de 200 e 2001. 2006; Niteroi , 98 pags.

OLIVEIRA-NETO, M. P.; SCHUBACH, A. O.; MATTOS, M.; GONÇALVES-COSTA, S. C; PIRMEZ, C. *Treatment of American Cutaneous Leishmaniasis: A comparison between low dosage (5mg/Kg/day) and high dosage(20mg/Kg/day) antimony regimens*. *Path. Biol.* 1997, 45(6): 496-499.

OPAS, Departamento de Medicamentos Essenciais e Outros Medicamentos. *A Importância da Farmacovigilância – Monitorização da segurança dos medicamentos*. Brasília: OPAS, 2005a.

PATEL P & ZED PJ 2002. Drug-related visits to the emergency department: how bis the problem? *Pharmacotherapy*, 22(7): 915-23.

PIMENTA, P. F. P.; MODI, G. B.; PEREIRA, S. T.; SHAHABUDDIN, M.; SACKS, D. L. *A novel role for the peritrophic matrix in protecting Leishmania from the hydrolitic activities of the sand fly midgut*. *Parasitology*. 1997; 115: 359-69.

PIRMOHAMED, M., et al. — Adverse drug reactions. British

PORTA, M. S. & HARTZEMA, A. G., 1991. The contribution of Epidemiology to the study of drugs. In *Pharmacoepidemiology: An Introduction* (A. G. Hartzema, M. S. Porta & H. H. Tilson, eds.), pp. 2- 17, Cincinnati: Harvey Whitney Books.

RATH, S.; JARDIM, W. F.; DÓREA, J. G. *A simple spectrophotometric procedure for the determination of antimony (III) and (V) in antileishmanial drugs*. *Fresenius J. Anal. Chem.* 1997; 358: 548- 550.

ROBERTS, W. L.; McMURRAY, W. J.; RAINEY, P. M. *Characterization of the Antimonial Antileishmanial Agent Meglumine Antimoniate (Antimoniato de meglumina)*. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 1998; 42(5): 1076-1082.

ROZENFELD, S., 1998. Farmacovigilância: elementos para a discussão e perspectivas. *Cadernos de Saúde Pública*, 14:237-249.

SACKS, D.; KAMHAWI, S. *Molecular Aspects of Parasite-Vector and Vector-Host Interaction in Leishmaniasis*. *Annu. Rev. Microbiol.* 2001; 55: 453-83.

SAMPAIO, R. N. R.; PAULA, C. D. R. *Leishmaniose tegumentar americana no Distrito Federal*. *Rev.Soc.Bras. Med. Trop.*, 1999; 32(5): 523-528.

SANTOS , D; COELHO,H. *Adverse drug reactions in pediatrics: a systematic review of prospective studies*. *Rev. Bras. Saúde Matern. Infant.* 2004; Recife. 341-349.

SANTOS, D.B.; COELHO, H.L.; *Reações Adversas a Medicamentos em Pediatria: uma revisão sistemática de estudos prospectivos*, *Ver. Brás. Saúde Maternidade, Inf.*, Recife 4 (4): 341-349, out/ dez., 2004

SCHLEIN, Y.; JACOBSON, R. L. *Resistance of Phebotomus papatasi to infection with Leishmania donovani is modulated by components of infective bloodmeal*. *Parasitology.* 1998; 117:467-73.

SILVEIRA, B. P.; SOBRINHO, J. A.; LEITE, L. F.; SALES, M. N. A.; GOUVEIA, M. S. A.; MATTHIAS, R. L.; GUEDES-FILHO, R. A.; BARBOSA, S. M. *Parto prematuro após uso de antimonial pentavalent: Relato de um caso*. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 2003; 36(4): 523-525.

SINGH, N.; SINGH, R. T.; SUNDAR, S. *Novel Mechanism of Drug Resistance in Kala Azar Field Isolates*. J. Infect. Dis. 2003; 188: 600-7.

SOARES, R. P.P.; MACEDO, M. E.; ROPERT, C.; GONTIJO, N. F.; ALMEIDA, I. C.; GAZINELLI, R. T.; PIMENTA, P.F.P.; TURCO, S. J. *Leishmania chagasi: Lipophosphoglycan characterization and binding to the midgut of the sand fly vector Lutzomyia longipalpis*. Mol. Biochem. Parasitol. 2002; 121: 213-224.

STROM, B. L., 1994. What is pharmacoepidemiology? In: Pharmacoepidemiology (B. L. Strom, ed.), pp 3-12, New York : Churchill, Livingstone.

SUNDAR, S.; MORE, D. K.; SINGH, M. K.; SINGH, V. P.; SHARMA, S.; MAKHARIA, A.; KUMAR, P. C. K.; MURRAY, H. W. *Failure of Pentavalent Antimony in Visceral Leishmaniasis in : Report from the Center of the Indian Epidemic*. Clin. Infect. Dis. 2000; 31: 1104-7.

TAUSSIG, H. B. A study of the german outbreak of phocomelia. *Journal of American Medical Association*, 1962; 180(13): 80-88.

TEIXEIRA, J.L.; SANTOS, P.R.G.S. *et al*, 2008. *Noções Básicas de Epidemiologia e Prevenção das Doenças Infeciosas e Parasitárias*. Cap. 6 – Considerações Importantes sobre Medicamentos. Pág 117 à 126.

TEIXEIRA, J.L. *Assistência Farmacêutica Integral e Humanizada: Modelo do Instituto do Hospital Evandro Chagas*. 1993; Rio de Janeiro; 198 pags.

TEIXEIRA, J.L.; SANTOS, P.R.G. *Manual Boas Práticas de Dispensação 1*. Disponível em: <http://infoaids.com.br/encontre/>. Acesso em 02 de março de 2009.



TEIXEIRA, J.L.; SANTOS, P.R.G. *Manual Boas Práticas de Dispensação 2*. Disponível em: <http://infoaids.com.br/encontre/>. Acesso em 02 de março de 2009.

TEIXEIRA, J.L.; SANTOS, P.R.G. *Manual Boas Práticas de Dispensação 3*. Disponível em: <http://infoaids.com.br/encontre/>. Acesso em 02 de março de 2009.

TEIXEIRA, J.L.; SANTOS, P.R.G. *Manual Boas Práticas de Dispensação 4*. Disponível em: <http://infoaids.com.br/encontre/>. Acesso em 02 de março de 2009.

TEIXEIRA, J.L.; SANTOS, P.R.G. *O Ciclo da Assistência Farmacêutica*. Disponível em: <http://infoaids.com.br/encontre/>. Acesso em 02 de março de 2009.

TEN HAM, M. T., 1992. WHO's role in international ADR monitoring. *Post Marketing Surveillance*, 5: 223-230.

WALLANDER, M. A, 1993. The way towards adverse event monitoring in clinical trials. *Drug Safety*,8:251-262.

WALLER, R. C.; COULSON, R. & WOOD, S. M., 1996. Regulation pharmacovigilance in the United Kingdom: Current principles and practice. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 5:363-375.

WHO (World Health Organization), 1997 b. *Adverse Reaction Terminology*. Uppsala Monitoring Centre. WHO, 2006 *Information Support for Pharmaceutical Regulation*

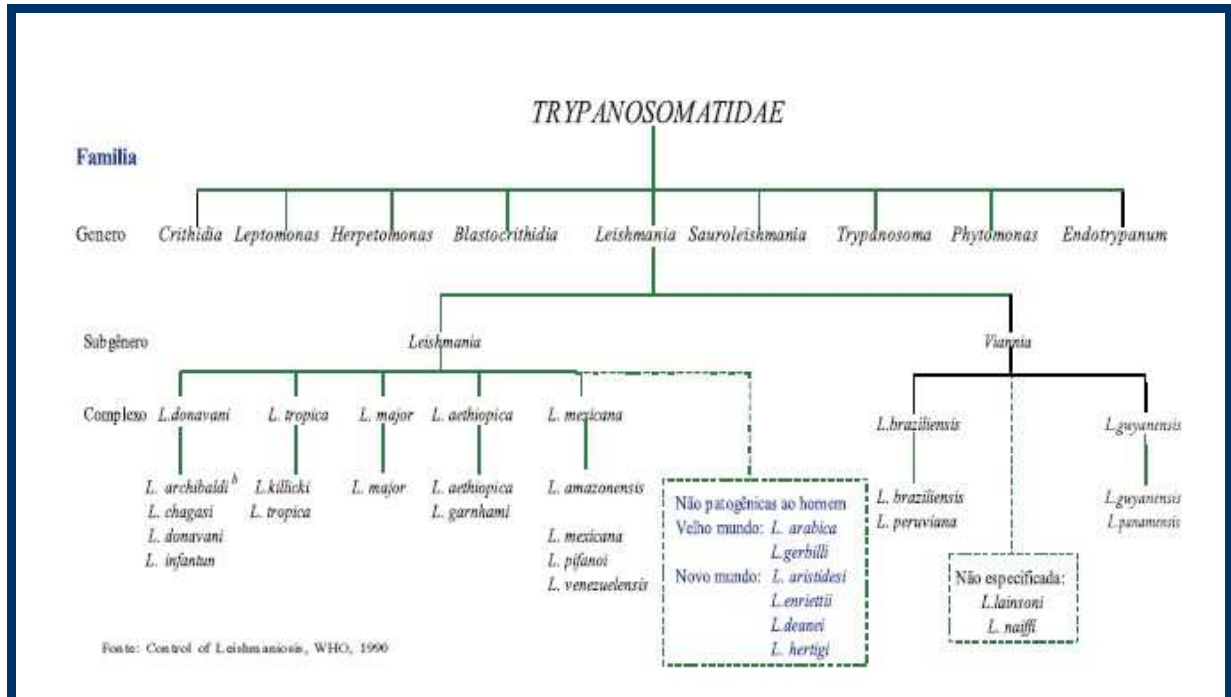
WILHOLM, B. E.; OLSON, S.; MOORE, N. & WOOD, S., 1994. Spontaneous reporting systems outside the . In: *Pharmacoepidemiology* (B. L. Strom, ed.), pp. 138-155, Philadelphia MOKHIBER, R., 1995. *Crimes Corporativos: O Poder*

WOLDAY, D.; BERHE, N.; AKUFFO, H.; DESJEUX, P.; BRITTON, S. *Emerging Leishmania / HIV Co-infection in Africa* . *Med. Microbiol. Immunol.*, 2001; 190: 65-67.

YAFFE, S.J.; ARANDA, J.A. Introduction and historical perspectives. In: YAFFE, S.J.; ARANDA, J.A. Pediatric pharmacology: the therapeutic principles in practice. 2.ed. Philadelphia , Saunders, 1992. p. 3-9.

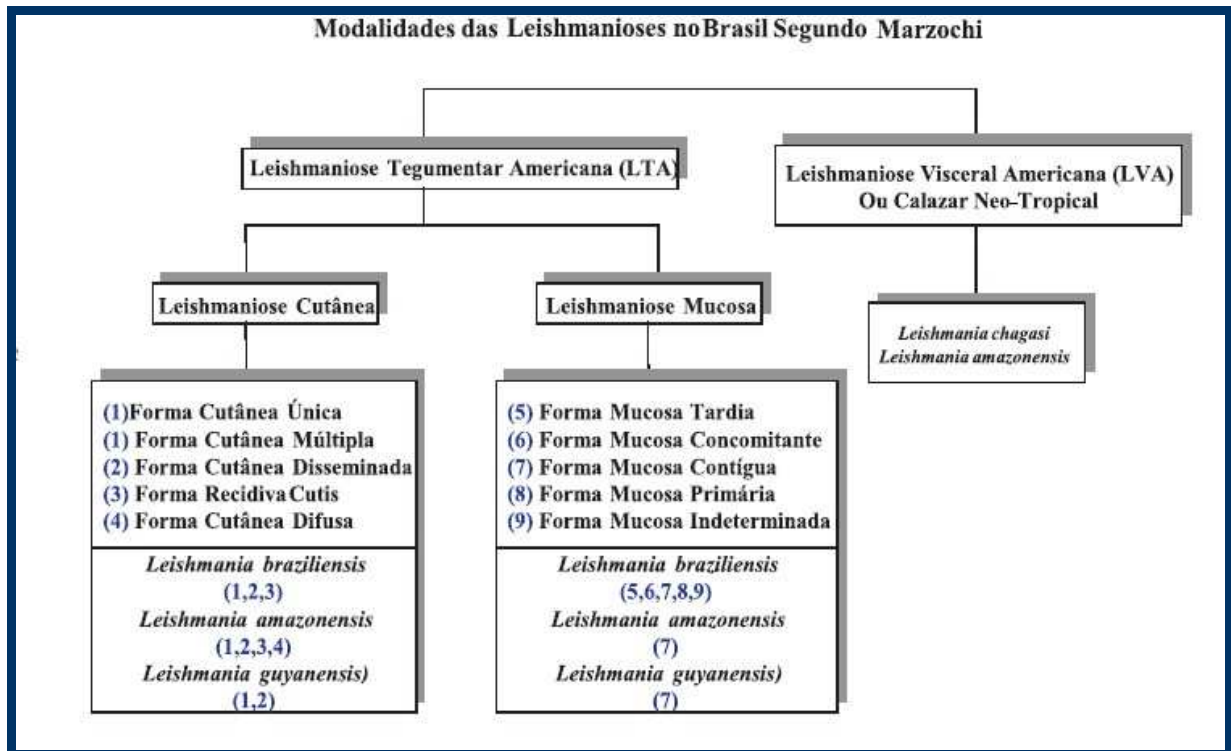
## 9 ANEXOS

### 9.1 Classificação taxonômica da família *Trypanosomatidae*.





Fonte: [http://www.ipecc.fiocruz.br/pepes/leish/Manual\\_LTA\\_Funasa\\_2000.pdf](http://www.ipecc.fiocruz.br/pepes/leish/Manual_LTA_Funasa_2000.pdf).  
Acessado em 31 março 2006.

## 9.2 Tipos de Leishmaniose de acordo com as manifestações clínicas.



Fonte: [http://www.ipec.fiocruz.br/pepes/leish/Manual\\_LTA\\_Funasa\\_2000.pdf](http://www.ipec.fiocruz.br/pepes/leish/Manual_LTA_Funasa_2000.pdf).  
Acessado em 31 março 2006.

### 9.3 FICHA DE NOTIFICAÇÃO DE SUSPEITA DE EVENTO ADVERSO E QUEIXA TÉCNICA A MEDICAMENTO.

Nº ANVISA Nº UNIFARJ	Nº IPEC	DATA / /
 Ministério da Saúde FIOCRUZ Fundação Oswaldo Cruz Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas	 I P E C	

#### NOTIFICAÇÃO DE SUSPEITA DE EVENTO ADVERSO E QUEIXA TÉCNICA RELACIONADOS A MEDICAMENTO

Por favor, complete as informações o máximo possível, principalmente os campos de Descrição da Reação a Medicamentos. Não deixe de notificar por desconhecer uma parte da reação. Campos sombreados em azul claro são obrigatórios.

#### CONFIDENCIAL

##### 1. DADOS DO PACIENTE

Prontuário: Nome ou iniciais do paciente	Sexo <input type="checkbox"/> 1. Fem <input type="checkbox"/> 2. Masc Data Nasc. __/__/__ ou Idade: __ anos	Peso: _____kg Alt.: _____m
		Hospitalizado: <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 0. Não

##### 2. HISTÓRIA CLÍNICA RELEVANTE:

História de alergia: <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 0. Não <input type="checkbox"/> 9. Ig Especificar:	Gestante: <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 0. Não <input type="checkbox"/> 9. Ig Idade gestacional: _____ semanas	Disfunção renal: <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 0. Não <input type="checkbox"/> 9. Ig Disfunção hepática: <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 0. Não <input type="checkbox"/> 9. Ig
Outros (especificar):		

##### 3. DESCRIÇÃO DA REAÇÃO ADVERSA (incluindo dados laboratoriais relevantes)

Descrição	Início	Fim	Duração
	__/__/__	__/__/__	

##### 4. SISTEMA-ÓRGÃO AFETADO

Código
Classificação WHO-ART

##### 5. MEDICAMENTO(S) SUSPEITO(S) DE CAUSAR A REAÇÃO ADVERSA

Nome comercial e denominação genérica (Código, Classe 2o Nível ATC)	Dose diária	Via Adm.	Início	Fim/ Duração	Motivo/ CID	Lote/ Fabricante
Nome:	.	.			.	
Código/Classificação:						
Nome:	.	.			.	
Código/Classificação:						

##### 6. MEDICAMENTO(S) CONCOMITANTE(S) (Excluir os usados no tratamento da reação)

Código/ Classificação/ Nome (Código, Classe 2o Nível ATC)	Dose diária	Via Adm.	Início	Fim/ Duração	Motivo/ CID	Lote/ Fabricante
	.	.				
	.	.				
	.	.				
	.	.				
	.	.				
	.	.				
	.	.				
	.	.				
	.	.				
	.	.				

**7. INFORMAÇÕES ADICIONAIS**

Recuperação? <input type="checkbox"/> 1.Sim <input type="checkbox"/> 0.Não <input type="checkbox"/> 9.Ig	Seqüela? <input type="checkbox"/> 1.Sim <input type="checkbox"/> 0.Não <input type="checkbox"/> 9.Ig
Óbito? <input type="checkbox"/> 1.Sim <input type="checkbox"/> 0.Não	Causa mortis _____
Necessitou de internação? <input type="checkbox"/> 1.Sim <input type="checkbox"/> 0.Não <input type="checkbox"/> 9.Ig	Prolongou internação? <input type="checkbox"/> 1.Sim <input type="checkbox"/> 0.Não <input type="checkbox"/> 9.Ig
O medicamento foi suspenso? <input type="checkbox"/> 1.Sim <input type="checkbox"/> 0.Não <input type="checkbox"/> 9.Ig	Houve melhora? <input type="checkbox"/> 1.Sim <input type="checkbox"/> 0.Não <input type="checkbox"/> 9.Ig
A posologia foi alterada? <input type="checkbox"/> 1.Sim <input type="checkbox"/> 0.Não <input type="checkbox"/> 9.Ig	Necessitou tratamento adicional? <input type="checkbox"/> 1.Sim <input type="checkbox"/> 0.Não <input type="checkbox"/> 9.Ig
Houve re-exposição? <input type="checkbox"/> 1.Sim <input type="checkbox"/> 0.Não <input type="checkbox"/> 9.Ig	A reação reapareceu? <input type="checkbox"/> 1.Sim <input type="checkbox"/> 0.Não <input type="checkbox"/> 9.Ig
É a primeira notificação do caso? <input type="checkbox"/> 1.Sim <input type="checkbox"/> 0.Não <input type="checkbox"/> 9.Ig	Foi notificado para a indústria? <input type="checkbox"/> 1.Sim <input type="checkbox"/> 0.Não <input type="checkbox"/> 9.Ig

**8. NOTIFICAÇÃO DE QUEIXA TÉCNICA OU SUSPEITAS DE DESVIO DE QUALIDADE:**

MEDICAMENTO :	<input type="checkbox"/> 1.FALTA DE EFEITO TERAPEUTICO: <input type="checkbox"/> 1.Falha de qualidade <input type="checkbox"/> 2.Falsificação
FABRICANTE:	<input type="checkbox"/> 2. ALTERAÇÃO:
LOTE:	<input type="checkbox"/> 1.Cor <input type="checkbox"/> 2.Odor <input type="checkbox"/> 3.Turbidez <input type="checkbox"/> 4.Sabor
VALIDADE:	<input type="checkbox"/> 5.Rótulo <input type="checkbox"/> 6.Embalagem <input type="checkbox"/> 7.Outros

**9. DADOS DO NOTIFICADOR**

NOME:			
.			
ENDEREÇO:	CIDADE:	ESTADO:	
CAT. PROFISSIONAL:	FONE OU FAX:	e-mail:	

**10. CLASSIFICAÇÃO DAS REAÇÕES ADVERSAS**

<b>1. Causalidade</b>	<b>2. Gravidade</b>
<input type="checkbox"/> 1. Definida	<input type="checkbox"/> 1. Séria
<input type="checkbox"/> 2. Provável	<input type="checkbox"/> 2. Grave
<input type="checkbox"/> 3. Possível	<input type="checkbox"/> 3. Moderada
<input type="checkbox"/> 4. Duvidosa	<input type="checkbox"/> 4. Leve

**OBSERVAÇÕES E COMENTÁRIOS ADICIONAIS:**

--

<b>Códigos para Vias de Administração</b>		
1. Via oral	5. Via intradérmica	9. Via conjuntival
2. Via intravenosa	6. Via retal	10. Via tópica
3. Via intramuscular	7. Via vaginal	11. Outras
4. Via subcutânea	8. Via inalatória	

*Por favor, após preenchimento, encaminhar ao Serviço de Farmácia Clínica do IPEC*

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)



[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)