

Universidade Federal do Pará

Universidade Federal do Amazonas

Centro de Pesquisas Leônidas & Maria Deane – Fundação Oswaldo Cruz

Mestrado Multidisciplinar em Saúde, Sociedade e Endemias na Amazônia

FARMACOVIGILÂNCIA NA TERAPÊUTICA ESPECÍFICA DA
LEISHMANIOSE VISCERAL EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA
DE BELÉM DO PARÁ

JORGE YUICHI TAKATA SILVA

BELÉM DO PARÁ

2011

Dados Internacionais da Catalogação-na-Publicação (CIP)

Biblioteca de Pós-Graduação do ICB-UFPA – Belém (PA)

Silva, Jorge Yuichi Takata

Farmacovigilância na terapêutica específica de Leishmaniose visceral em hospital de referência de Belém do Pará / Jorge Yuichi Takata Silva; orientadora, Rita Catarina Medeiros Sousa; co-orientador, José Luiz Fernandes Vieira. – 2011.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Pará; Universidade Federal do Amazonas; Fundação Oswaldo Cruz, Programa de Pós Graduação em Saúde, Sociedade e Endemias da Amazônia, Belém, 2011.

1. Leishmaniose visceral – Belém (PA). 2. Medicamentos – Efeitos colaterais. 3. Terapêutica - Complicações e sequelas. 4. Leishmaniose visceral – Tratamento – Complicações e sequelas. I. Título.

CDD – 22. ed. 616.93640098115

Universidade Federal do Pará

Universidade Federal do Amazonas

Centro de Pesquisas Leônidas & Maria Deane – Fundação Oswaldo Cruz

Mestrado Multidisciplinar em Saúde, Sociedade e Endemias na Amazônia

JORGE YUICHI TAKATA SILVA

FARMACOVIGILÂNCIA NA TERAPÊUTICA ESPECÍFICA DA
LEISHMANIOSE VISCERAL EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA
DE BELÉM DO PARÁ

Dissertação de Mestrado apresentada
ao Programa de Pós-Graduação em Saúde, Sociedade
e Endemias na Amazônia da Universidade Federal do Amazonas, como
requisito parcial para obtenção do título de mestre em
Saúde, Sociedade e Endemias na Amazônia

Orientadora: Prof^ª. Dra. Rita Catarina Medeiros Sousa

Co-orientador: Prof. Dr. José Luiz Fernandes Vieira

BELÉM DO PARÁ

2011

JORGE YUICHI TAKATA SILVA

FARMACOVIGILÂNCIA NA TERAPÊUTICA ESPECÍFICA DA
LEISHMANIOSE VISCERAL EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA DE
BELÉM DO PARÁ

Dissertação de Mestrado apresentada
ao Programa de Pós-Graduação em Saúde, Sociedade
e Endemias na Amazônia da Universidade Federal do Amazonas como parte do requisito para
obtenção do título de Mestre em Saúde, Sociedade e Endemias na Amazônia

Aprovado em: 28 /02/2011

CONCEITO: EXCELENTE

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. José Luiz Fernandes Vieira

Universidade Federal do Pará

Prof^ª. Dr^ª. Cléa Nazaré Carneiro Bichara

Universidade do Estado do Pará

Prof^ª. Dr^ª. Irna Carla do Rosário Souza Carneiro

Universidade do Estado do Pará

BELÉM DO PARÁ

2011

DEDICATÓRIA

À Deus, pela proteção e auxílio nos momentos difíceis.

À minha esposa Cecília Mariana e à minha filha Larissa Manami, por me darem mais uma razão de existir.

À minha mãe Toshi Takata e minha irmã Shirley Yurika, por todo apoio, força e carinho que me tornaram o ser humano que sou.

Ao meu pai Jorge Corrêa da Silva (in memoriam), meus tios Mario Takata (in memoriam) e Toshikazu Takata (in memoriam), que não puderam acompanhar fisicamente a conclusão desta obra.

A verdadeira descoberta não está
em encontrar novas terras,
mas em ver as mesmas coisas
com outros olhos.

Marcel Proust

(1871*-1922⁺)

RESUMO

Realizado estudo retrospectivo analítico e descritivo, de análise sistemática em prontuários de pacientes admitidos em hospital de referência em doenças infecto-parasitárias com diagnóstico de Leishmaniose Visceral entre os anos de 2004 a 2009, analisando os aspectos clínicos, terapêuticos e laboratoriais de 348 pacientes com objetivo de verificar a ocorrência e frequência de reações adversas a medicamentos (RAM) utilizados na terapêutica específica. A indicação de antimoniato de meglumina (NMG) predominou como medicamento de primeira escolha em 318 pacientes (91,38%), sendo a média de tratamento de 18,6 dias ($DP\pm 1,95$) e a concentração média de 611mg/dose ($DP\pm 294,4$) enquanto na terapêutica de segunda escolha, com anfotericina B desoxicolato (ABDC), identificou-se tempo médio de 22,67 dias ($DP\pm 8,14$) e concentração média de 24,33mg/dose ($DP\pm 13,79$). Foi identificada a ocorrência de 342 RAM em 184 pacientes (52%), sendo reações Tipo A ($N=337/98,54\%$) predominantes e o algoritmos de Karch & Lasagna, apresentou melhor perfil de sensibilidade para determinação de causalidade de RAM. Pacientes em uso de NMG apresentaram 291 reações (85,09%), sendo freqüente a ocorrência de hipertermia ($N=109$), em pacientes de idade igual ou inferior a 5 anos. A pancreatite medicamentosa foi identificada em duas ocasiões e classificadas como graves e identificados seis casos de elevação de transaminases após instituição do uso de NMG e um após terapia com ABDC, como hepatite medicamentosa. Cerca de 9,28% de RAM associadas ao uso de NMG, foram relacionados a alterações cardiovasculares. A ocorrência de hipocalcemia em doze pacientes foi a RAM freqüente associada ao uso de ABDC. Há necessidade de estabelecimento de rotina de monitoramento hospitalar de RAM a leishmanicidas e execução de estudos prospectivos a partir dos resultados demonstrados a fim de avaliar a relação dose-dependente para a ocorrência de RAM preveníveis.

Palavras chave: Leishmaniose visceral, reações adversas a medicamentos, hospital

ABSTRACT

Retrospective descriptive and analytical, systematic analysis of the records of patients admitted to the hospital of infectious and parasitic diseases with the diagnosis of visceral leishmaniasis between the years 2004 to 2009, analyzing the clinical, therapeutic and laboratory features of 348 patients with objective to determine the occurrence and frequency of adverse drug reactions (ADR) used in the specific therapy. The indication of meglumine antimoniate (GNM) was the predominant drug of first choice in 318 patients (91.38%), and the mean treatment of 18.6 days ($SD \pm 1.95$) and the average concentration of 611mg/dose ($SD \pm 294.4$) while the second choice of therapy with amphotericin B deoxycholate (ABDC), we identified a mean of 22.67 days ($SD \pm 8.14$) and average concentration of 24.33 mg / dose ($\pm 13, 79$). We identified the occurrence of ADR 342 in 184 patients (52%), and Type A reactions ($N = 337/98, 54\%$) were predominant and algorithms Karch & Lasagna, provided better sensitivity for determination of causality of ADR. Patients using GML had 291 responses (85.09%), and the frequent occurrence of hyperthermia ($N = 109$) in patients aged 5 years or less. Pancreatitis drug was identified on two occasions and classified as serious and identified six cases of elevated transaminase levels after instituting the use of GML and one after therapy with ABDC, as drug-induced hepatitis. Approximately 9.28% of ADR associated with the use of GML, were related to cardiovascular changes. The occurrence of hypokalemia in twelve patients was associated with the ADR frequent use of ABDC. There is need to establish routine monitoring of hospital performance ADR to anti-leishmanial and prospective studies from the results shown in order to evaluate the dose-response relationship for the occurrence of preventable ADR.

Keywords: Visceral leishmaniasis, adverse drug reactions, hospital

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1-	Fórmula estrutural do Antimonial de N-metil glucamina	17
FIGURA 2-	Formula Estrutural do Estibogluconato de sódio.....	17
FIGURA 3-	Prováveis mecanismos de ação do Antimoniato de N-metil glucamina.....	18
FIGURA 4-	Fórmula estrutural da Anfotericina B.....	20
FIGURA 5-	Esquema representativo da estrutura da Anfotericina B lipossomal.....	21
FIGURA 6-	Esquema representativo da formação do poro conseqüente da interação de Anfotericina B com esterol de membrana.....	21

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Pacientes internados no HUIBB, no período de 2004 a 2009, com Leishmaniose Visceral, distribuídos por sexo e faixa etária.....	41
Tabela 2- Pacientes internados no HUIBB, no período de 2004 a 2009, com Leishmaniose Visceral, conforme município de procedência.....	42
Tabela 3- Frequencia das manifestações clínicas observadas em pacientes internados no HUIBB, no período de 2004 a 2009, com Leishmaniose Visceral.....	43
Tabela 4 – Terapêutica farmacológica específica instituída a pacientes internados no HUIBB, no período de 2004 a 2009, com Leishmaniose Visceral, distribuídos por sexo e frequência.....	44
Tabela 5 – Frequencia de Reações Adversas em pacientes internados no HUIBB, no período de 2004 a 2009, com Leishmaniose Visceral, após terapêutica com Antimoniato de N-metil glucamina e/ou Anfotericina B desoxicolato, de acordo com gênero e faixa etária.....	45
Tabela 6 - Frequencia de reações adversas a medicamentos de terapêutica específica observada em pacientes com leishmaniose visceral.....	46
Tabela 7– Demonstrativo do uso de Antimoniato de N-metil glucamina em pacientes com Leishmaniose Visceral, no período de 2004 a 2009, de acordo com dose, tempo de tratamento e início de RAM, por faixa etária.....	47
Tabela 8 – Demonstrativo do uso de Anfotericina B Desoxicolato em pacientes com Leishmaniose Visceral, no período de 2004 a 2009, de acordo com dose, tempo de tratamento e início de RAM, por faixa etária.....	47
Tabela 9- Avaliação comparativa de causalidade de Reações Adversas em pacientes com Leishmaniose Visceral, após uso de Antimoniato de N-metil glucamina no	

	período de 2004 a 2009, através dos Algoritmos de Naranjo e Karch & Lasagna.....	48
Tabela 10-	Avaliação comparativa de causalidade de Reações Adversas em pacientes com Leishmaniose Visceral, após uso de Anfotericina B desoxicolato no período de 2004 a 2009, através dos Algoritmos de Naranjo e Karch & Lasagna.....	48
Tabela 11-	Frequencia de reações adversas a medicamentos de terapêutica específica com Antimoniato de N-metil glucamina, observada em pacientes com leishmaniose visceral, conforme topografia da reação adversa e faixa etária.....	50
Tabela 12-	Alterações de enzimas pancreáticas em pacientes internados no HUIBB, no período de 2004 a 2009, com Leishmaniose Visceral, após uso de Antimoniato de N-metil glucamina.....	52
Tabela 13	Alterações cardiovasculares em pacientes internados no HUIBB, no período de 2004 a 2009, com Leishmaniose Visceral, após uso de Antimoniato de N-metil glucamina.....	53
Tabela 14	- Frequencia de reações adversas a medicamentos de terapêutica específica com Anfotericina B desoxicolato, observada em pacientes com leishmaniose visceral, conforme topografia da reação adversa e faixa etária.....	55
Tabela 15	Hipocalemia em pacientes internados no HUIBB, no período de 2004 a 2009, com Leishmaniose Visceral, após uso de Anfotericina B desoxicolato.....	56
Tabela 16	Alterações de enzimas renais em pacientes internados no HUIBB, no período de 2004 a 2009, com Leishmaniose Visceral, após uso de Anfotericina B desoxicolato e Antimoniato de N-metil glucamina.....	57
Tabela 17	Alterações de Transaminases em pacientes internados no HUIBB, no período	

– de 2004 a 2009, com Leishmaniose Visceral, após uso de Anfotericina B
desoxicolato e Antimoniato de N-metil
glucamina..... 59

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ABDC	Anfotericina B Desoxicolato
ABLP	Anfotericina B Lipossomal
ATC	Classificação Anatômico Terapêutica
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CID-10	Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados a Saúde
DHFR	Diidrofolato redutase
DNA	Ácido desoxirribonucléico
EAM	Eventos Adversos a Medicamentos
EUA	Estados Unidos da América
FDA	Food and Drug Administration
GM-CSF	Fator Estimulante de Colônias de Granulócitos e Macrófagos
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HUJBB	Hospital Universitário João de Barros Barreto
LV	Leishmaniose Visceral
MS	Ministério da Saúde
NMG	Antimoniato de N-metil Glucamina
OMS	Organização Mundial da Saúde
RAM	Reações Adversas a Medicamentos
RNA	Ácido ribonucléico
SGS	Estibogluconato de sódio
TGO	Transaminase Glutâmico Oxaloacética
TGP	Transaminase Glutâmico Pirúvica
TR	Tripanotiona redutase
UFARM	Unidade de Farmacovigilância da ANVISA
UFPA	Universidade Federal do Pará
WHOART	Terminologia de Reações Adversas da Organização Mundial da Saúde

LISTA DE SÍMBOLOS

Sb ^{III}	Antimônio Trivalente
Sb ^V	Antimônio Pentavalente
mL	Mililitros
mg	Miligramas
g/dL	Gramas/Decilitro
mm	Milímetros

SUMÁRIO

RESUMO	VIII
ABSTRACT	X
LISTA DE FIGURAS	XII
LISTA DE TABELAS	XIII
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	XVI
LISTA DE SIMBOLOS	XVII
1. INTRODUÇÃO	1
2. REFERENCIAL TEÓRICO	4
2.1 - Reações Adversas a Medicamentos: revisão teórica.....	5
2.2 – Farmacovigilância: aspectos históricos e conceituais.....	8
2.3- Farmacovigilância em ambiente hospitalar.....	11
2.4 – Leishmaniose Visceral: aspectos clínicos e epidemiológicos.....	13
2.5– Antimoniais pentavalentes.....	16
2. 6 – Anfotericina B.....	20
2.7– Perspectivas de Inovação na Terapêutica Farmacológica.....	23
3. OBJETIVOS	27
3.1- Geral.....	28
3.2- específicos.....	28
4. METODOLOGIA	29
4.1- Local do estudo.....	30
4.2-Desenho do estudo.....	30
4.3–Definição da População do estudo.....	31
4.4 – Critérios de Inclusão.....	31
4.5 – Critérios de Exclusão.....	31
4.6 –Elaboração do Formulário de Coleta.....	33
4.7 – Definição de Variáveis.....	34
4.8 - Atribuição de Causalidade das Reações Adversas	35
4.9 - Atribuição de Gravidade das Reações Adversas	36

4.10 – Classificação das Reações Adversas de acordo com a Topografia.....	37
4.11–Gerenciamento do Banco de Dados.....	37
4.12–Tratamento Estatístico.....	37
4.13 - Aspectos éticos.....	38
5. RESULTADOS.....	39
6. DISCUSSÃO.....	60
7. CONCLUSÃO.....	68
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	70
9. ANEXOS.....	78
Anexo A - Formulário de Coleta de dados- Frente.....	79
Anexo B – Formulário de Coleta de dados- Verso.....	80
Anexo C – Algoritmo de Karch & Lasagna.....	81
Anexo D – Algoritmo de Naranjo.....	82
Anexo E - Classificação de causalidade de reações adversas a medicamentos	83
Anexo F – Classificação Topografica de Reações Adversas.....	84
Anexo G – Termo de compromisso e confidencialidade para utilização dos dados.....	85
Anexo H - Aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa.....	86

1-INTRODUÇÃO

O reaparecimento da Leishmaniose Visceral (LV) ou Calazar em escala mundial nas duas últimas décadas preocupa principalmente pelo acometimento de grupos de indivíduos jovens ou com co-morbidades que representam potencial elevação no número de óbitos (BRASIL, 2006) e a emergência da resistência do parasito ao tratamento farmacológico de primeira linha, recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (TAVARES et al. 2008). Com mortalidade global de 59.000 óbitos ao ano, é considerada atualmente, uma das endemias prioritárias no mundo (ALVARENGA et al. 2010).

No Brasil, apesar do registro de epidemias em diversos centros urbanos nas regiões Nordeste e Sudeste, os programas de vigilância e controle da LV têm sido relativamente efetivos. Entretanto, nem sempre é possível estabelecer a precocidade do diagnóstico e conseqüente tratamento adequado, elevando a probabilidade de evolução da doença para condições de gravidade. Tais casos necessitam de cuidados sob internação hospitalar para redução do risco de letalidade por complicações hemorrágicas e decorrentes de processos infecciosos secundários (BRASIL, 2006).

Diversos sinais e sintomas podem estar associados à evolução clínica desfavorável na LV, como febre prolongada (mais de 60 dias), icterícia, taquicardia ou bradicardia, anemia grave, dentre outros. Por isso, a introdução imediata da terapêutica medicamentosa adequada é essencial para a recuperação dos pacientes, no entanto, também é essencial monitorar estes medicamentos utilizados principalmente no tratamento específico, a fim de identificar efeitos adversos que por se assemelharem com sinais de complicação da doença, podem ser confundidos como agravos associados à progressão da LV (OLIVEIRA, 2010).

A relativa previsibilidade da ocorrência de reações adversas durante o tratamento com Antimoniais Pentavalentes e Anfotericina B como febre, cefaléia, vômitos, hipocalcemia, pancreatite, hepatotoxicidade e nefrotoxicidade, pode contribuir para o aumento do risco de sub-notificação donexo causal, dificultando conseqüentemente a precocidade na avaliação da frequência e gravidade destes eventos, assim como a sua inclusão como possível fator de agravo a ser considerado na evolução dos pacientes com LV sob internação hospitalar (ALVARENGA, 2010).

Há 60 anos foi introduzido o tratamento da LV, com os mesmos fármacos utilizados ainda nos dias de hoje. A segurança e eficácia destes tem sido questionado, principalmente na co-infecção com o HIV e pela ocorrência de resistência do parasito aos Antimoniais Pentavalentes.

Pouco se observa quanto a iniciativas que estimulem a indústria farmacêutica no desenvolvimento de novos medicamentos, uma vez que, por se destinarem as populações específicas e possuírem tempo de tratamento definido, restringe-se bastante o público alvo e conseqüentemente a margem de lucro para custeio do processo de industrialização de mais produtos e dos estudos clínicos que viabilizem seu uso (CARVALHO, 2007).

A OMS define a farmacovigilância como a identificação e a avaliação dos efeitos do uso agudo e crônico, dos tratamentos farmacológicos no conjunto da população ou em subgrupos de pacientes expostos a tratamentos específicos (CASTRO, 2000), portanto este estudo se propõe a avaliar a utilização de medicamentos específicos na terapêutica de LV conforme preconizados pelo Ministério da Saúde (MS), em ambiente hospitalar, com ênfase na causalidade, frequência e gravidade das reações adversas.

2- REFERENCIAL TEÓRICO

2.1- REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS: REVISÃO TEÓRICA

A história do medicamento se confunde com a da humanidade, pois em busca da cura para suas enfermidades, o homem sempre se utilizou de recursos bastante diversificados (de origem animal, mineral ou vegetal), que eram aprendidos através da observação de seus semelhantes ou de outros animais (BARROS, 1995), sempre empenhando em consolidar e aprimorar estas técnicas, contribuindo assim para o surgimento dos medicamentos atuais.

A primeira descrição abrangente sobre uma reação adversa foi feita por William Whithering, em 1785, em sua monografia sobre a eficácia terapêutica e a toxicidade das folhas de *Digitalis purpurea*, enquanto que as primeiras investigações com base em suspeitas de reações adversas remontam a 1880, após inúmeros casos de morte súbita pelo uso do anestésico geral Clorofórmio (BARROS, 1995).

No primeiro terço do século XX, ocorreu a introdução dos primeiros barbitúricos, da insulina e dos compostos arseniacais (LAPORTE et al, 1989), sendo estes utilizados no tratamento da sífilis e suspeito de provocar quadro de icterícia. (ROZENFELD, 1998).

Em 1937, a possibilidade da administração de sulfá por meio de uma formulação pediátrica foi considerada um grande avanço e arma indispensável no combate as infecções emergentes no âmbito mundial da época, porém dezenas de mortes foram registradas pelo uso do xarope de sulfanilamida, nos Estados Unidos, devido ao propilenoglicol, utilizado como excipiente na formulação (CASTRO, 2000).

Em fevereiro de 1954, foi sintetizada a Talidomida, substância que em apenas dois anos (1956), já se encontrava introduzido no mercado alemão, como antigripal, e em 1957, como sedativo e antiemético, visando como principal alvo para seu consumo, pacientes grávidas. Nos Estados Unidos, apesar de não autorizado pela Food and Drug Administration (FDA) devido ao limitado conhecimento sobre o metabolismo deste medicamento e falhas metodológicas na fase de pré-comercialização, o consumo foi grande, sobretudo por mulheres em período gestacional. Em 1961, o médico alemão W.

Lenz comunicou possível relação causal entre o consumo de Talidomida por grávidas e o aparecimento de 1806 casos de focomelias e amelias, baseado em relatos de casos publicados entre os anos de 1956 e 1961, sendo 1233 casos, somente neste último ano (BERWANGER et al, 2001).

A partir desses lamentáveis acontecimentos, a farmacologia clínica iniciou um processo de evolução, passando a refletir e questionar seus próprios métodos de avaliação da segurança dos efeitos de medicamentos na população. Diante disto, desde os anos 50 a prática médica vem utilizando os chamados estudos clínicos controlados, simulando o uso de medicamentos em animais de experimentação e voluntários sadios, para somente após comprovação da segurança e eficácia terapêutica, serem liberados para a comercialização.

Apesar disto, o número de voluntários utilizados neste processo é considerado insignificante se comparado ao universo de pacientes que necessitarão fazer uso do medicamento testado, deve-se levar em consideração que por motivos éticos e legais não são utilizados como voluntários, mulheres grávidas, crianças e idosos, estes na maioria das vezes são os maiores usuários.

Tais cuidados ainda não foram suficientes para eliminar o risco de reações adversas a medicamentos, um exemplo disso é que dezenas de novos casos são registrados e documentados todos os dias no mundo.

Em 1972, a Organização Mundial da Saúde (OMS) em seu boletim técnico Nº 498, definiu reação adversa como qualquer resposta nociva e não intencional ao uso de medicamentos, que ocorre em doses normalmente utilizadas em seres humanos para a profilaxia, o diagnóstico, o tratamento de doenças ou a modificação de função fisiológica, no entanto, não são considerados RAM efeitos que ocorrem após o uso acidental ou intencional de doses maiores do que as habituais nem reações indesejáveis determinadas por falha terapêutica, abuso, erros de administração e não adesão ao tratamento (PFAFFENBACH et al., 2002).

Alguns autores consideram esta definição inadequada por incluir qualquer RAM, até mesmo aquelas de pouca importância clínica e excluir efeitos causados por excipientes supostamente inativos de uma formulação ou contaminantes (CAMARGO, 2005).

Menon et al, 2005, referem que segundo alguns autores, as RAM ocorrem mais freqüentemente na presença de um ou mais fatores como extremos de idade, gênero, terapia com fármacos múltiplos, estado patológico, fatores genéticos, histórico de RAM e doses elevadas de medicamentos:

- Extremos de idade: neonatos e idosos são de grande risco para experiências com RAM, em virtude da imaturidade de enzimas hepáticas (neonatos) e da exposição excessiva de idosos a medicamentos. Os idosos têm uma prevalência maior de problemas de saúde que os demais grupos etários e cerca de 80% possuem uma ou mais enfermidades crônicas e consomem grandes quantidades de medicamentos. (CAMARGO, 2005).

- Gênero: as mulheres apresentam porcentagem de RAM maiores do que nos homens. Isso é relatado pelas diferenças corpóreas e pela distribuição, mas alguns refletem em polimorfismo farmacocinético e farmacodinâmico. Elas metabolizam os medicamentos de forma diversa, em razão da diferença de massa corpórea em relação aos homens e das diferenças hormonais. Outro fator pode ser a desnutrição, já que ela tem maior prevalência no gênero feminino. (MENON, 2005).

- Terapêutica medicamentosa múltipla: existe uma relação direta entre o número de medicamentos que um paciente toma e o risco de uma RAM, em função da exposição exagerada;

- Estado patológico: hepatopatias, cardiopatias e alterações renais podem afetar a depuração, resultando em acúmulo do medicamento;

- Histórico passado de RAM ou alergias: são mais freqüentemente encontradas em pacientes que sofreram anteriormente RAM ou alergias;

- Fatores genéticos: existe um número de polimorfismo genético na população que aponta certos pacientes com maiores riscos de experiências com RAM;

- Doses elevadas do medicamento: há uma relação direta entre o risco de experiências com RAM e as doses administradas do medicamento.

2.2- FARMACOVIGILÂNCIA: ASPECTOS HISTÓRICOS E CONCEITUAIS

Os registros sobre a codificação e standardização de medicamentos, são bastante antigos, sendo que alguns remontam a 4 000 anos antes da era cristã. Galeno (201-131 d.c.), fez alusão ao potencial efeito venenoso presente em todo e qualquer fármaco (BARROS, 1992) enquanto que Paracelso (1493-1541), em sua crítica vigorosa a polifarmácia galênica e em sua insistência no fato de que os fármacos deviam ser submetidos previamente a uma profunda investigação, já demonstrava profunda preocupação nos riscos advindos do uso de medicamentos (BARROS, 1995). A primeira medida reguladora surgiu em 1224, quando o Imperador germânico Frederico II (1194-1250), determinou a realização de inspeções de rotina nos medicamentos preparados pelos boticários, a fim de verificar sua qualidade. (BARROS, 1992).

Até o final do século XIX, o arsenal terapêutico disponível consistia basicamente em alguns poucos fármacos, de estrutura e mecanismo de ação totalmente desconhecidos. A inexistência de mecanismos regulatórios pode ser considerada um dos fatores que impulsionaram o lançamento de produtos anunciados como inovações terapêuticas pela indústria, sem a execução de testes de toxicidade e eficácia adequados.

Em 1960, a FDA, responsável pelo controle de medicamentos nos Estados Unidos, iniciou a coleta de notificações de reações adversas relacionadas ao uso de medicamentos e deu início ao patrocínio de programas hospitalares de sua vigilância. (BARROS, 1995)

Com a vigésima Assembléia Mundial de Saúde, ocorrida em 1967, surgiu a resolução para a criação de um sistema nacional de seguimento das RAM. O programa teve início em 1968, como um projeto piloto tendo como 1ª sede Genebra, Suíça, além da participação de 10 países (Estados Unidos, Canadá, Austrália, Tchecoslováquia, Irlanda, Nova Zelândia, Holanda, Reino Unido, República Federal da Alemanha e Suécia) que possuíam um sistema de vigilância de medicamentos organizado. A intenção era desenvolver a colaboração internacional para facilitar a detecção de reações adversas raras não reveladas durante as fases clínicas.

Em 1978, o governo sueco assumiu as responsabilidades de caráter operacional e financeiro para os aspectos técnicos do programa, e o centro colaborador da OMS transferido de Genebra para Uppsala, Suécia, conhecido como UMC.

No Brasil, o registro e a fiscalização de medicamentos existem desde o período colonial, mas a estruturação deste campo somente se iniciou a partir da década de 70, no âmbito do Ministério da Saúde através da secretaria de vigilância sanitária, e já apresentava um sistema de comunicação de efeitos adversos.

A lei orgânica de saúde, 8080 de 19/09/1990, em seu art.13 refere o compromisso com a vigilância sanitária e a farmacoepidemiologia, sendo que esta compreende como principais áreas a farmacovigilância e os estudos de utilização de medicamentos. Em outubro de 1998, surge a portaria 3916, do Ministério da Saúde, dispendo sobre a política nacional de medicamentos, com o propósito precípua de garantir a necessária segurança, eficácia e qualidade, a promoção do uso racional e o acesso da população a medicamentos essenciais.

Em 1999, é criada a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), surgindo em paralelo o Sistema Nacional de Farmacovigilância gerenciado pela Unidade de Farmacovigilância (UFARM), sendo responsável pelo planejamento, coordenação e supervisão do processo de formulação e implementação das diretrizes e normas técnicas operacionais sobre uso seguro e vigilância de medicamentos.

Em agosto de 2001, o Brasil foi admitido pela OMS como o 62º país a fazer parte do Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos, coordenado pelo *The Uppsala Monitoring Centre – World Health Organization Collaborating Centre for International Drug Monitoring*, localizado na Suécia. Neste contexto, o Brasil passa a ser membro oficial do programa, sediado na Unidade de Farmacovigilância da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BRASIL, 2003).

A vigilância contínua dos medicamentos, que além dos efeitos adversos incorpora avaliação de efeitos terapêuticos, reunindo contribuições de cada um dos segmentos de saúde (médicos, enfermeiros, farmacêuticos, pesquisadores, pacientes, indústria farmacêutica, agências

governamentais), é refletida na definição de TOGNONI e LAPORTE (1989): farmacovigilância é “o conjunto de métodos e técnicas que tem por objetivo a identificação e a avaliação dos efeitos do uso, agudo ou crônico, do tratamento farmacológico no conjunto da população ou em subgrupos de pacientes expostos a tratamentos específicos”.

A maior abrangência dos objetivos da Farmacovigilância foi incorporada em 2002 na sua definição pela OMS: “ciência e atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados a medicamentos” (ZANINI & Carvalho, 2003).

2.3- FARMACOVIGILÂNCIA EM AMBIENTE HOSPITALAR

Embora os medicamentos sejam prioritariamente formulados para aliviar as enfermidades de quem sofre de problemas de saúde, reações adversas decorrentes de sua utilização têm sido sistematicamente investigadas há cerca de 40 anos. Desde então vários conceitos foram desenvolvidos e vários métodos e abordagens aplicados para identificá-las, quantificá-las e caracterizá-las. Com o tempo, o campo se diversificou, e os estudos passaram a focalizar grupos terapêuticos específicos, sub-grupos populacionais ou determinado tipo de prescrição médica. Com relação a este último aspecto, os estudos se concentram nos pacientes sob internação hospitalar, uma vez que, neles, as RAM tendem a ser mais graves, os registros mais acurados e o monitoramento factível. (ROZENFELD, 2007)

Calcula-se que cerca de 3 a 6% das internações hospitalares sejam causadas por reações adversas a medicamentos (CORREA NUNES, 2000), porém a escassez de estudos realizados na região amazônica acerca da causalidade atribuída à terapêutica medicamentosa, não permite estimar o impacto na saúde pública.

Embora a ocorrência de reações adversas consideradas graves após o uso de medicamentos seja relativamente rara, cerca de 20 a 30% dos pacientes hospitalizados apresentam efeitos indesejáveis, sendo que este percentual deve ser ainda maior em pacientes atendidos em nível ambulatorial (DAINESE, 2001).

A busca ativa em prontuários médicos consiste em um método de monitoramento de RAM alternativo, também chamado de busca intensiva e, muitas vezes, programas assim são desenvolvidos por um período de tempo relativamente curto. Trata-se de um mecanismo útil, por exemplo, quando se deseja intensificar a detecção de um sinal ou efetuar a busca e investigação de sub-notificações, por meio de método retrospectivo, podendo ser realizada por médicos, enfermeiros, farmacêuticos ou acadêmicos de cursos de graduação e ainda, por alunos da pós-graduação de áreas de saúde. Existem vantagens levantadas deste método como: a) Obtenção de informações mais completas sobre administração de medicamentos ao paciente, reduzindo assim erros ou omissão; b) Facilidade de

seguimento clínico do paciente em questão; c) Tornar possível a identificação de reação adversa não descrita na literatura, bem como reações adversas de baixa frequência; d) Identificar de grupos de risco e e) baixo custo. Além da possibilidade de identificação restrita de efeitos adversos produzidos por medicamentos padronizados, ou seja, habitualmente usados no meio hospitalar (LAPORTE & TOGNONI, 1989).

2.4- LEISHMANIOSE VISCERAL: ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS

A Leishmaniose Visceral ou Calazar é causada por um protozoário tripanossomatídeo heteroxênico, intracelular obrigatório, do gênero *Leishmania*, transmitido ao homem através da picada de flebotomíneos do gênero *Lutzomyia*, que em um ciclo evolutivo completo, o protozoário, na forma amastigota, intracelular e aflagelada, é fagocitado por células do sistema fagocítico mononuclear (SFM), multiplicando-se o protozoário no ambiente ácido dos lisossomas secundários que infecta as células do sistema fagocítico mononuclear de diversas espécies animais (ALVARENGA et al., 2010).

É considerada uma doença endêmica em pelo menos 88 países, distribuindo-se pelos quatro continentes, com cerca de 500.000 novos casos registrados anualmente, 90% concentrados na Índia, Nepal, Sudão, Bangladesh e Brasil (MAIA-ELKHOURY et al, 2008) e é considerada uma das seis endemias prioritárias no mundo (BRASIL, 2004) dada a sua incidência e manifestações que podem se apresentar desde a forma assintomática até uma doença cuja letalidade pode atingir até 95% principalmente nos casos não tratados (FILHO et al., 2003; PEDROSA et al., 2004; PASTORINO et al., 2002, CANELA et al., 2004).

Na América Latina, a doença já foi descrita em pelo menos 12 países, sendo cerca de 90% dos casos no Brasil. O primeiro registro no continente se deu em 1913, por Migone, no Paraguai, a partir da descrição de material de necropsia de paciente oriundo de Boa Esperança, Estado do Mato Grosso (BRASIL, 2004). Desde então, registros da doença têm sido verificados predominantemente nas regiões Norte e Nordeste do Brasil, até o final da década de 70, como doença de características eminentemente rurais e periurbanas. Nos últimos 30 anos, tem se verificado uma mudança no seu perfil de transmissão e ocorrência, sendo registrados casos em médios e grandes centros urbanos, como em Terezina, no Piauí, quando, em 1981 foram reportados 55 casos somente em sua área metropolitana (COSTA, 2008). Posteriormente o avanço da doença também pode ser verificado em outras capitais do nordeste como São Luis, Aracajú, Fortaleza, Natal e Recife, além dos estados de

Minas Gerais, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, São Paulo e Rio de Janeiro, apesar de seus aspectos geográficos, climáticos e sociais sejam diferenciados (BRASIL, 2004).

As hipóteses ou explicações para a ocorrência deste processo de urbanização da doença, ainda são insatisfatórios, porém fatores antropogênicos ambientais, a intensa migração das populações rurais para as periferias de grandes cidades (MAIA-ELKHOURY et al., 2008; REY et al, 2005) ou mesmo a redução dos espaços ecológicos naturais com a expansão dos centros urbanos, associados às condições sócio-econômicas e sanitárias desfavoráveis podem estar relacionados a este fenômeno. A interiorização da infecção por HIV (ARIAS et al, 1996) favorecendo a co-infecção, também pode estar associada à reemergência da doença no Brasil.

Apesar de acometer a população em todas as faixas etárias e gênero, na maior parte das áreas endêmicas, 80% dos casos registrados ocorrem em crianças com idade inferior a 10 anos (GONTIJO & MELO, 2004), em razão de sua relativa imaturidade imunológica, podendo ser agravado por estados de desnutrição. O gênero masculino é proporcionalmente o mais afetado (60%), no entanto, apenas uma pequena parcela de indivíduos infectados desenvolve sintomatologia da doença (BRASIL, 2004). Complicações da doença associadas à suscetibilidade individual e possível inadequação terapêutica, podem contribuir para a necessidade de hospitalização.

A LV é caracterizada por evolução crônica de manifestação sistêmica, que caso não seja adequadamente tratada, pode apresentar desfecho fatal em até 90% dos casos (MAIA-ELKHOURY et al., 2008). Em sua evolução clínica o início da sintomatologia na maioria dos casos se caracteriza por quadro de febre com duração inferior a quatro semanas, palidez cutâneo-mucosa e hepatoesplenomegalia.

Em áreas endêmicas, uma pequena proporção de indivíduos, geralmente crianças, pode apresentar um quadro clínico discreto, de curta duração, de aproximadamente 15 dias, que freqüentemente evolui para cura espontânea (forma oligossintomática). Esses pacientes apresentam sintomatologia clínica mais discreta, com febre baixa, palidez cutâneo-mucosa leve diarreia e/ou tosse não produtiva e pequena hepatoesplenomegalia. Esta apresentação clínica pode ser facilmente confundida com outros processos infecciosos de natureza benigna (BRASIL, 2004).

A combinação de manifestações clínicas e alterações laboratoriais, que parece caracterizar melhor a forma oligossintomática, são: febre, hepatomegalia, hiperglobulinemia e velocidade de hemossedimentação alta. O hemograma revela anemia, geralmente pouco expressiva, com hemoglobina acima de 9g/dl. A contagem de leucócitos apresenta-se sem alterações significativas, com predominância de células linfomonocitárias, contagem de plaquetas ainda pode estar normal, velocidade de hemossedimentação encontra-se elevada (>50 mm) e as proteínas totais e frações podem estar discretamente alteradas. Na forma oligossintomática, os exames laboratoriais não se alteram à exceção da velocidade de hemossedimentação, que está elevada e hiperglobulinemia (BRASIL, 2004).

Em alguns casos caracteriza-se por febre irregular, geralmente associada a emagrecimento progressivo, palidez cutâneo-mucosa e aumento da hepatoesplenomegalia. Apresenta um quadro clínico arrastado geralmente com mais de dois meses de evolução, na maioria das vezes associado a comprometimento do estado geral. Os exames complementares evidenciam anemia, trombocitopenia, leucopenia com predominância acentuada de células linfomonocitárias e inversão da relação albumina/globulina. As alterações bioquímicas podem estar presentes e incluem elevação dos níveis das aminotransferases (duas a três vezes os valores normais), das bilirrubinas e aumento discreto dos níveis de uréia e creatinina (BRASIL, 2004).

Em situações em que ocorra diagnóstico ou tratamento inadequado, a doença pode evoluir para um estado mais grave, caracterizada por quadro de febre contínua e comprometimento mais intenso do estado geral. Instala-se a desnutrição (cabelos quebradiços, cílios alongados e pele seca), edema dos membros inferiores que pode evoluir para anasarca. Outras manifestações importantes incluem hemorragias (epistaxe, gengivorragia e petéquias), icterícia e ascite. Nestes pacientes, o óbito geralmente é determinado por infecções bacterianas e/ou sangramentos (BRASIL, 2006).

As complicações mais frequentes do calazar são de natureza infecciosa bacteriana. Dentre elas destacam-se: otite média aguda, piodermites, infecções dos tratos urinário e respiratório. Caso essas infecções não sejam tratadas com antimicrobianos, o paciente poderá desenvolver um quadro séptico com evolução fatal. As hemorragias são geralmente secundárias à plaquetopenia sendo a epistaxe e a gengivorragia as mais comumente encontradas. A hemorragia digestiva e a icterícia quando presentes indicam gravidade do caso (BRASIL, 2006).

Em humanos, mais raramente, glomerulonefrites e lesões tubulointersticiais têm sido descritas, provavelmente como uma expressão de doença por imunocomplexos, ocorrendo com outras parasitoses como malária e esquistossomose. Na maioria dos casos, apresenta uma glomerulonefrite proliferativa e nefrite intersticial e, em decorrência das lesões renais, ocorrem distúrbios de sua função, podendo ser observado albuminúria e hematúria (PRASAD; SEN; GANGULY, 1991).

O repertório farmacológico recomendado pela OMS para o tratamento da LV, ainda é o mesmo instituído há mais de 60 anos, com discretas alterações posológicas, onde os antimoniais pentavalentes constituem a terapêutica de primeira linha, exceto em duas regiões, o estado de Bihar, na Índia onde a taxa de resistência aos antimoniais é superior a 60% e sul da Europa, onde os pacientes têm sido usualmente tratados com Anfotericina B Lipossomal de forma satisfatória e em curto período (TAVARES et al; 2008). Em casos onde ocorra resposta insatisfatória ao antimonial pentavalente, a droga de segunda escolha recomendada pelo MS é a Anfotericina B, sob as formas de desoxicolato ou lipossomal, sendo esta última de uso limitado, apesar dos benefícios apresentados, em decorrência de seu elevado custo. O Isotionato de Pentamidina também é recomendado como medicamento alternativo

Todas as opções disponíveis atualmente para a terapêutica de LV são consideradas de elevada toxicidade e com o inconveniente da disponibilidade apenas sob a apresentação para uso por via parenteral.

2.5- ANTIMONIAIS PENTAVALENTES

O antimônio é classificado como um semi-metal, encontrado na natureza como os isótopos ^{121}Sb (57,25%) e ^{123}Sb (42,75%). Seus estados de oxidação mais comuns são a forma trivalente Sb^{III} e pentavalente Sb^{V} . Esta última, considerando-se o antimoniato na forma hidratada, foi posteriormente modificada para $\text{Sb}(\text{OH})_6^-$. Nos dois estados, há formação de complexos com ácidos orgânicos, como o ácido tartárico e glucônico carboidratos, resultando em compostos de ação terapêutica. A química de coordenação do Sb tem sido extensivamente estudada. O Sb^{III} coordena com 15 elementos, bem como a vários ligantes contendo oxigênio, como no caso do agente anti-parasitário tartarato de Sb^{III} , ou com

enxofre, no caso dos tióis. O Sb^{V} também forma vários complexos pentacoordenados como o pentacloreto de antimônio (SbCl_5) ou hexacoordenados, de fórmula $[\text{SbX}_6]^-$ (MARTINS, 2007).

Os Antimoniais, sob a forma pentavalente, são considerados medicamentos de primeira escolha para o tratamento das leishmanioses desde 1945. Atualmente, são disponibilizados comercialmente o Antimoniato de N-metil Glucamina (Glucantime®) (Figura 1) na América latina e África e o Estibogluconato de sódio (Pentostam®) (Figura 2), nos EUA e Europa, além de países como a Índia e a China (LIMA et al; 2007).

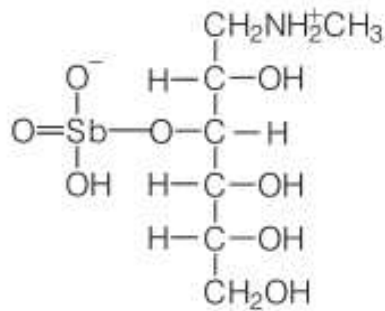


Figura 1: Formula Estrutural do Antimoniato de N-metil glucamina.

FONTE: RATH,S. et al. 2003

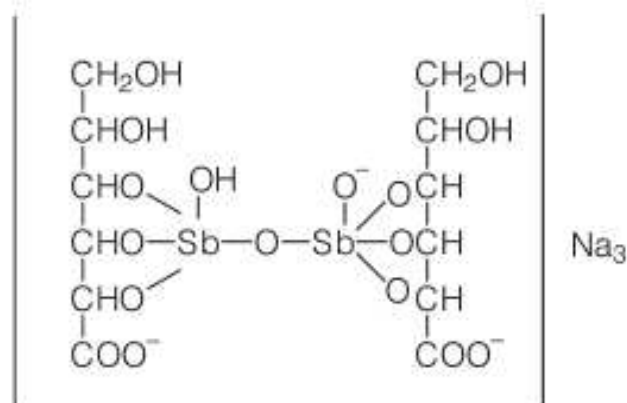


Figura 2: Formula Estrutural do Estibogluconato de sódio.

FONTE: FRÉZARD et al., 2001

O NMG é utilizado no Brasil desde a década de 1950, e permanece como tratamento inicial de escolha (BERMAN, 1997). Caracteriza-se por ser um composto antimônio pentavalente obtido sinteticamente a partir do Ácido Antimônico e da N-metil-glucamina (RATH et al, 2003). Seu mecanismo de ação ainda é controverso e pouco compreendido, mas provavelmente o mecanismo de oxirredução é uma das hipóteses consideradas, sendo proposto a redução *in vivo* de complexos de Sb^V para compostos mais tóxicos de Sb^{III} . Destaca-se ainda o papel de grupos tiol, comuns em biomoléculas contendo cisteína, que tem sido implicado nesta conversão (FIGURA 3). Outros estudos, no entanto indicam que o papel do Sb^{III} estaria muito mais associado à ocorrência de toxicidade do que à atividade específica Anti-leishmania.

Outra proposição, como mecanismo de ação, implica na capacidade do Sb^V formar complexos com nucleotídeos, interferindo no seu metabolismo e inibindo a topoisomerase do parasito. Tal hipótese é considerada devido ao fato de que os nucleosídeos e polinucleotídeos apresentam elevado número de funções oxigenadas e nitrogenadas, que se constituem em sítios doadores potenciais para íons metálicos (FIGURA 3).

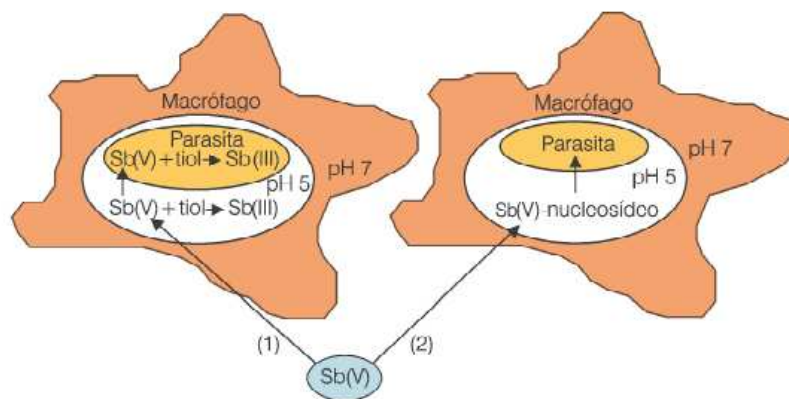


Figura 3: Prováveis mecanismos de ação do Antimoniato de N-metil glucamina.

FONTE: FRÉZARD et al., 2001

Cerca de oitenta por cento do antimônio administrado são eliminados pela urina entre seis e oito horas; e praticamente 90%, em 48 horas. Por conseguinte, recomendam-se aplicações de doses elevadas e contínuas da medicação para que haja alto nível de antimônio tecidual na tentativa de se

garantir a eficácia do tratamento (RATH et al., 2003). Entretanto, muitos efeitos indesejáveis dos antimoniais são dependentes de dose e tempo. Além disso, acredita-se que o antimônio pentavalente seja um pró-fármaco que é convertida, após a sua administração, em antimônio trivalente. Atribuem-se ao antimônio trivalente, o qual é lentamente excretado, os efeitos terapêuticos e também tóxicos do antimonial pentavalente. Por isso alguns autores defendem a prescrição do antimônio de forma intermitente (CARVALHO, 2007).

Visando padronizar o esquema terapêutico, a OMS recomenda que a dose de Antimonial pentavalente seja calculada em mg Sb^V /Kg/dia. O Antimoniato de N-metil glucamina se encontra disponível sob a apresentação em ampolas de 5mL, contendo 1,5g de antimoniato bruto, correspondente a 405mg de Sb^V (equivalente a 81mg de Sb^V /mL).

A dose recomendada para o tratamento é de 20mg de Sb^V Kg/dia por no mínimo 20 e no máximo 40 dias, utilizando-se o limite máximo de 3 ampolas (15mL ou 1.215mg Sb^V)/dia.

As injeções devem ser feitas por via IV ou IM com repouso após a aplicação. A via IM pode apresentar o inconveniente da dor local. Sugere-se, então, alternância dos locais, preferindo-se a região glútea. Em casos de pacientes desnutridos, com pouca massa muscular e naqueles com trombocitopenia, deve-se dar preferência à via IV. A via IV é melhor, pois permite a aplicação de grandes volumes sem o inconveniente da dor local. A aplicação deve ser lenta (duração mínima de 5 minutos), com agulha fina (calibre 25x7 ou 25x8) e sem necessidade de diluição. Vale ressaltar que não existe diferença entre as vias IV e IM, no que diz respeito à eficácia e segurança da droga (BRASIL, 2009).

2.6- ANFOTERICINA B

Anfotericina B (Figura 4), disponível sob as formas de desoxicolato e lipossomal, é um antibiótico poliênico, macrocíclico, com atividade antifúngica e anti-leishmania, em função destes microorganismos possuírem ergosterol como principal constituinte de suas membranas plasmáticas ao invés do colesterol das membranas de células animais (SOARES-BEZERRA et al., 2004).

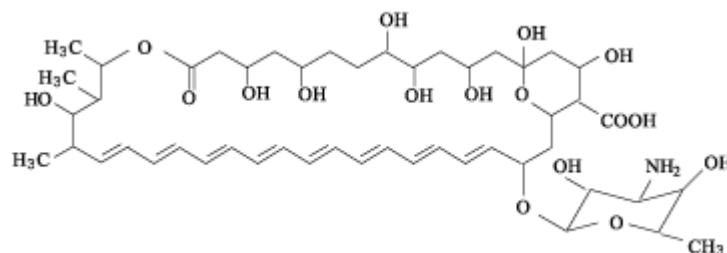


Figura 4: Fórmula Estrutural da Anfotericina B

FONTE: DORA & SOUZA, 2005.

É considerado um medicamento leishmanicida de segunda geração, sendo indicado nos casos em que ocorra resposta insatisfatória ao tratamento com antimoniais. Sua denominação deriva da característica anfotérica de sua estrutura molecular, sendo praticamente insolúvel em soluções aquosas de pH neutro. A formulação convencional disponível se baseia na adição de desoxicolato de sódio à formulação a fim de promover o aumento da sua solubilidade em água enquanto que a formulação lipossomal (FIGURA 5) consiste em uma preparação lipossômica de vesículas unilamelares pequenas, constituídas de fosfatidilcolina hidrogenada de soja, colesterol, diesteroilfosfatidilglicerol (DMP) visando otimizar suas características farmacocinéticas, reduzindo a toxicidade em relação à apresentação convencional. (FILIPPIN & SOUZA, 2006).

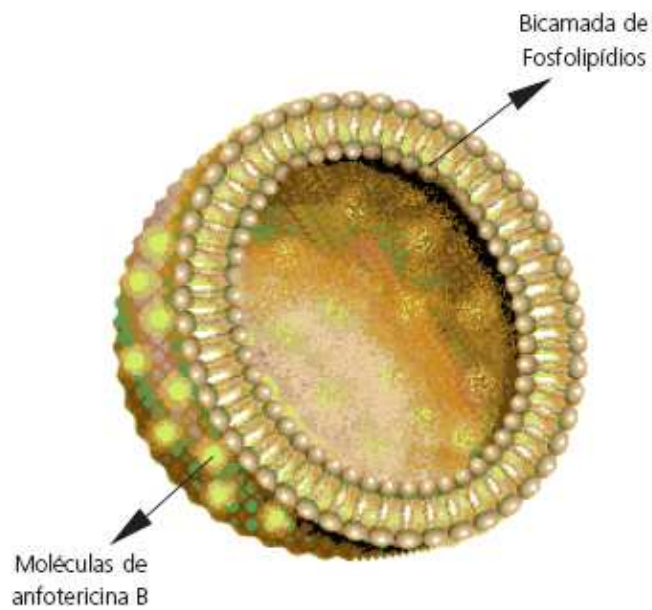


Figura 5: Esquema representativo da estrutura da Anfotericina B lipossomal.

FONTE: DORA & SOUZA, 2005.

O mecanismo de ação, assim como de toxicidade envolve a formação de poros artificiais ao longo da membrana celular do parasito e do hospedeiro (FIGURA 6), alterando a permeabilidade seletiva a cátions, permitindo o extravasamento de diversas moléculas intracelulares levando à morte celular. No caso específico da *Leishmania*, a letalidade do fármaco é agravada por liset aloidal osmótica devido ao influxo iônico exacerbado (GIL & SOUZA, 2007).

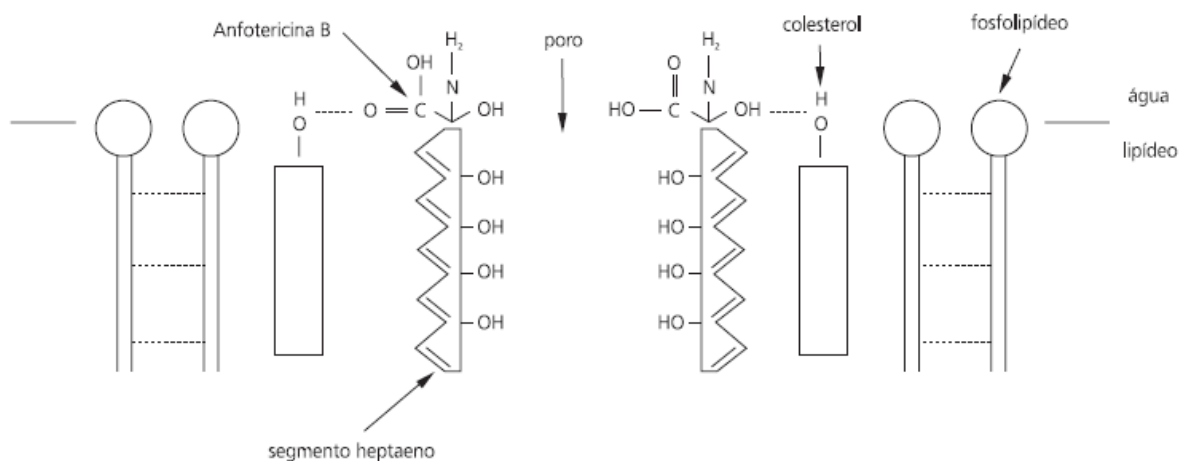


Figura 6: Esquema representativo da formação do poro conseqüente da interação de Anfotericina B com esterol de membrana.

FONTE: DORA & SOUZA, 2005.

No Brasil está disponível em frascos – ampola de 50mg, sendo que a dose preconizada de ABDC é de 1mg/Kg/dia durante 14 a 20 dias consecutivos, não devendo ultrapassar a dose diária de 50mg. A dose preconizada para ABLP é de 3mg/Kg/dia, durante 7 dias ou 4mg/Kg/dia, durante 5 dias. A administração de Anfotericina B deve ser realizada sempre sob a forma de infusão venosa.

2.7- PERSPECTIVAS DE INOVAÇÃO NA TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA

Entre os anos 1950 e 1960 ocorreu a chamada “explosão farmacológica” devido aos desenvolvimentos fundamentais em ciências biológicas – possibilitando “melhor compreensão dos mecanismos moleculares, celulares e homeostáticos relacionados com a saúde e a doença” e às conquistas tecnológicas e econômicas após a Segunda Guerra Mundial. (MELO, 2006).

Nos últimos 25 anos, foram desenvolvidas 1223 novos fármacos, mas somente quatro destinados ao tratamento de doenças tropicais (atovaquona/proguanil e artemether para malária, eflornitina e nifurtimox para tripanossomíases). (ZUMLA, 2002), entretanto, estas doenças representam cerca de 5% das doenças globais, mas devido serem classificadas como regionalmente específicas, não possuem o mesmo apelo mercadológico de outras doenças crônico-degenerativas com hipertensão arterial e diabetes (SANTOS, 2007).

Geralmente, os países desenvolvidos preferem investir no desenvolvimento de substâncias com melhores características intrínsecas para o combate de problemas já resolvidos. Os países em desenvolvimento ainda apresentam problemas de saúde que emergem das péssimas condições de vida da população, diminuindo a efetividade dos tratamentos medicamentosos já existentes. (MELO, 2006)

Desde a introdução da primeira linha de tratamento com Antimoniais pentavalentes, há mais de 60 anos, pouco se investiu no desenvolvimento de novos fármacos ou mais eficazes para o tratamento da LV.

O crescente aumento da resistência do parasito aos fármacos atualmente disponíveis e a co-infecção do HIV tem suscitado algumas iniciativas da indústria farmacêutica e principalmente de órgãos governamentais para o desenvolvimento de novas formulações. Desde então, o tratamento das leishmanioses vem sendo realizado principalmente com antimoniais pentavalentes: antimoniato de N-metil glucamina (Glucantime®) e estibogluconato de sódio (Pentostan®), que são os medicamentos de primeira escolha para o tratamento. Estas drogas são tóxicas, nem sempre efetivas, e na LV são usadas em esquemas prolongados.

O principal efeito colateral do antimoníato de N-metil glucamina é sua ação sobre o aparelho cardiovascular, sendo desaconselhável sua utilização durante os dois primeiros trimestres de gravidez.

Como tratamentos alternativos no Brasil, são utilizadas a anfotericina B e suas formulações lipossomais (anfotericina B - lipossomal e anfotericina B - dispersão coloidal), as pentamidinas (sulafto e mesilato) e os imunomoduladores (interferon gama e Fator Estimulante de Colônias de Granulócitos e Macrófagos (GM-CSF) . Com exceção das duas primeiras drogas, as demais se encontram ainda em fase de investigação. A utilização destas drogas só deve ser realizada em hospitais de referência.

Dados recentes indicam que a resistência aos antimoniais tem se tornado um problema na Índia e no Sudão. No entanto, a quimioterapia das leishmanioses está mais promissora atualmente do que há alguns anos, com novas drogas e novas formulações para as drogas que já vinham sendo utilizadas.

O desenvolvimento de anfotericina B encapsulada em lipossomas (AmBisome®) tem mostrado bons resultados, com cura de 90-95% na Índia. O miltefosine, uma droga desenvolvida como um agente antitumoral, mostrou 95% de cura efetiva em estudo no calazar indiano. Esta droga apresenta a vantagem de ser de uso oral e bem tolerada, embora seja potencialmente teratogênica, o que limita a sua utilização por grávidas e nutrízes. As novas drogas, principalmente ABLP e miltefosine, têm mudado o perfil do tratamento da LV, mas o custo das novas terapias leva a diferentes práticas de tratamento, de acordo com a condição socioeconômica e cultural de cada região (GONTIJO & MELO, 2004)

Diversas substâncias estão sendo testadas como quimioterápicos antileishmanioses, sendo que as principais estão direcionadas para a inibição de vias metabólicas vitais e específicas do parasita. Entre estes incluem:

a) Inibidores do metabolismo de folatos: a via dos folatos tem como alvo principal a enzima diidrofolato redutase (DHFR), que faz a redução do ácido diidrofólico a ácido tetraidrofólico, usando NADPH com co-fator. Embora esta via não seja bem definida em tripanossomatídeos, é uma das mais estudadas na atualidade, em que muitos pesquisadores trabalham em busca de compostos que atuem inibindo a DHFR com eficácia, prejudicando, assim, este metabolismo;

b) Inibidores da síntese de poliaminas: as poliaminas atuam regulando o crescimento e diferenciação celular. Na síntese destas, encontra-se a ação de duas enzimas de fundamental importância, que são a ornitina descarboxilase e a *S*-adenosil-L-metionina descarboxilase. As poliaminas servem de substrato para a tripanotona redutase (TR) na síntese da tripanotona (T). Os tripanossomatídeos utilizam a via T/TR para realizar o balanço redox, 1985). Nos mamíferos este balanço é realizado via glutatona/glutationa redutase, sendo equivalente ao sistema T/TR nos tripanossomatídeos. Esta diferença é alvo de estudo de novos fármacos inibidores desta via metabólica;

c) Inibidores da síntese de tubulinas: inibidores de microtúbulos são comercializados desde de 1960, sendo a trifluralina e seus análogos exemplos que têm apresentado resultados satisfatórios na inibição da síntese de tubulinas em tripanossomatídeos;

d) Inibidores da biossíntese de esteróides: os parasitas do gênero *Leishmania* sintetizam esteróides específicos e indispensáveis para o crescimento e viabilidade celular, os quais são do tipo ergostanos (ergosterol). Existem algumas enzimas indispensáveis à síntese dos ergostanos, que podem ser inibidas ou reguladas por fármacos, como os compostos azólicos (cetoconazol e itraconazol). Entretanto, a resposta clínica frente ao tratamento com essa classe de fármacos depende do tipo de *Leishmania*. Novos fármacos como a lovastatina e as alilaminas (terbinafina) também Recentes avanços da quimioterapia das leishmanioses promovem alterações no metabolismo dos esteróides.

e) Inibidores de DNA topoisomerasas: O DNA do cinetoplasto dos tripanossomatídeos tem gerado interesse no meio científico como um alvo quimioterápico; a DNA topoisomerase II, recentemente isolada de *L. donovani*, é uma enzima que está envolvida no relaxamento da rede do DNA do cinetoplasto e, possivelmente, na replicação. Os inibidores das topoisomerasas II (como as 9-anilinoacridinas, as quais são relacionadas aos compostos leishmanicidas como o cloridrato de mepacrina e a clorpromazina na dose de 7,5 mg/mL), demonstraram atividade contra parasitas (amastigotas e promastigotas) de *L. aethiopica*, *L. mexicana*, *L. major*. Entretanto, para se ter ação leishmanicida contra *L. donovani*, a dose administrada do fármaco teve que ser maior;

f) Complexos organometálicos: entre eles encontram-se os inibidores da síntese de DNA e RNA: O metabolismo das leishmanias apresenta grande similaridade com alguns tipos celulares

tumorais e, deste modo, alguns agentes antitumorais têm sido testados como leishmanicidas; como exemplo os complexos associados a metais. Destes, os que têm demonstrado maior atividade são a *cis*-Pt-oxaminiquina-C12, *cis*-Pt(II)-(2,3,4,5,6,- pentafluoroanilina)2-Br2, *cis*-Pt-guanetidina-c12 e *cis*-Ptpentamidina-12, sendo mais ativas em testes *in vitro* contra *L. donovani*. Porém os ensaios *in vivo* demonstram a diminuição do parasitismo em ratos *Wistar* tratados com *cis*-Pt-guanetidina-c12, na dose de 1 g/kg durante quatro dias;

g) Inibidores da via do óxido nítrico: dentre as vias potenciais estudadas para a ação de fármacos leishmanicidas, existe a via do óxido nítrico. Com a verificação da produção de óxido nítrico por *L. amazonensis*, testes vêm sendo realizados à procura de fármacos, que atuem inibindo essa produção. Os dados indicam a existência de verdadeiro *cross-talk* envolvendo a óxido nítrico sintase (NOS) para que o parasita se proteja do ambiente inóspito do macrófago (SOARES-BEZERRA, et al., 2004).

3- OBJETIVOS

3.1- GERAL

Verificar e mensurar a frequência de reações adversas associadas à terapêutica específica para LV em pacientes de um hospital de referência em doenças infecto-parasitárias do município de Belém-Pará.

3.2- ESPECÍFICOS

- Verificar a ocorrência de eventos adversos associados à terapêutica medicamentosa específica para LV;
- Caracterizar os grupos mais suscetíveis para ocorrência de RAM, de acordo com a faixa etária, gênero e medicamento utilizado;
- Classificar os eventos adversos conforme causalidade e gravidade;
- Classificar as RAM detectadas em previsíveis (Tipo A) ou imprevisíveis (Tipo B)
- Caracterizar o algoritmo de causalidade mais adequado para a investigação de RAM;

4- METODOLOGIA

4.1- LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi desenvolvido no Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUJBB) da Universidade Federal do Pará (UFPA), situado no município de Belém do Pará, em função da instituição ser referência regional em Pneumologia, Infectologia e Endocrinologia e Diabetes. Dispõe de 300 leitos ativos, sendo 271 leitos operacionais e 29 de retaguarda e provém atendimento exclusivamente a pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS). Pertence à Rede de Hospitais Sentinela da ANVISA desde 2002, a qual monitora a eficácia e a segurança de medicamentos, equipamentos de diagnóstico, terapia e apoio médico-hospitalar, materiais e artigos descartáveis, materiais e produtos de diagnóstico *in vitro*, sangue e seus componentes, além de saneantes de uso hospitalar.

4.2- DESENHO DO ESTUDO

Estudo do tipo retrospectivo, observacional, analítico e descritivo, conduzido a partir de informações do registro de dados em prontuário, entre os anos de 2004 a 2009, de pacientes com diagnóstico de LV, sob terapêutica medicamentosa específica instituída após admissão hospitalar, conforme preconizado pelo Ministério da Saúde.

O delineamento foi baseado em dados primários coletados em prontuário clínico, referentes à evolução clínico-laboratorial até o término do período de internação. Foram identificados 501 casos, sendo a amostragem por conveniência.

4.3- DEFINIÇÃO DA POPULAÇÃO DO ESTUDO

O levantamento primário dos dados foi realizado a partir de consulta de dados no sistema informatizado DATAFLEX® do HUJBB. Nesta busca foi possível identificar data de admissão e alta hospitalar, matrícula, enfermaria de internação, gênero, idade, nome do paciente, CID e município de origem.

4.4 – CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Considerou-se aptos ao estudo todos os pacientes, de ambos os gêneros, com idade igual ou superior a 1 ano, com diagnóstico confirmado de LV (presença do parasita nos exames parasitológicos direto ou cultura ou reação de imunofluorescência reativa com título a partir de 1:80), com sorologia negativa para HIV, sob tratamento farmacológico específico para LV e posologia adequada ao recomendado pelo MS, instituído somente após admissão hospitalar, por período mínimo de 5(cinco) dias.

4.5- CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Pacientes com confirmação diagnóstica para LV e sorologia positiva para HIV;
- Pacientes com confirmação diagnóstica para LV sem uso de terapêutica medicamentosa específica ou cujo tratamento não foi confirmado em prontuário;
- Pacientes com confirmação diagnóstica para LV e terapêutica medicamentosa específica iniciada anteriormente à internação hospitalar confirmado em prontuário;
- Pacientes com confirmação diagnóstica para LV, com terapêutica medicamentosa específica iniciada após internação hospitalar, cujo tratamento foi inferior a 5 dias;
- Gravidez;
- Indígenas;

- Pacientes com confirmação diagnóstica de pancreatopatia, nefropatia, cardiopatia ou arritmia cardíaca identificados anteriormente à introdução da terapia medicamentosa específica;
- Diagnóstico inconclusivo para LV;
- Prontuários que não atenderam aos requisitos mínimos de preenchimento dos dados, como início e término do tratamento específico instituído, ausência de dados laboratoriais, não permitindo a avaliação de ocorrência de evento adverso;
- Utilização de posologia ou tempo de tratamento divergente daqueles recomendados nos protocolos do Ministério da Saúde;

4.6- ELABORAÇÃO DO FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS

A elaboração do formulário para coleta de dados (ANEXOS A e B) foi fundamentado na revisão da literatura específica sobre os fatores correlacionados a investigação da ocorrência de reações adversas após introdução da terapêutica específica para LV. Sendo assim, os seguintes parâmetros de avaliação destacaram-se:

- Data de Nascimento: avaliar a influência da idade na ocorrência ou frequência de RAM;
- Gênero: avaliar a influência do gênero na ocorrência ou frequência de RAM;
- Sinais e sintomas na admissão hospitalar: avaliar a condição clínica do paciente antes do início da terapêutica medicamentosa específica, a fim de se evitar confundimento com possível RAM;
- Co-morbidades: avaliar a influência como fator de predisposição ao desenvolvimento de RAM;
- Medicamento envolvido: determinar a frequência de ocorrência de RAM, de acordo com o esquema terapêutico adotado;
- Posologia e tempo de tratamento: avaliar se os parâmetros adotados se encontram dentro do recomendado pelo MS;
- Medicamentos em uso concomitante: avaliação e elucidação de RAM não relacionados ao tratamento farmacológico específico ou possível interação medicamentosa predisponente ao desenvolvimento de RAM;
- Alterações laboratoriais: identificar possível associação das alterações destes valores a RAM da terapêutica medicamentosa específica;
- Reação adversa: avaliar RAM identificadas, de acordo com a topografia;
- Evolução da RAM: avaliar a evolução e desfecho da RAM e associação temporal com a terapêutica medicamentosa específica;
- Causalidade: determinar a causalidade da RAM, conforme algoritmo recomendado pela OMS;

- Tipo de RAM: classificar em Tipo A (determinadas pelo medicamento) ou Tipo B (determinadas pelo indivíduo). Em caso de classificação como Intoxicação, este parâmetro será utilizado como critério de exclusão por se tratar de posologia acima da recomendada pelo MS;

4.7- DEFINIÇÃO DE VARIÁVEIS

De acordo com os dados coletados através de formulário padronizado, foram definidas e classificadas as seguintes variáveis:

- Variáveis categóricas: reação adversa a antimoniato de meglumina, reação adversa a anfotericina B desoxicolato, reação adversa a anfotericina B lipossomal

-Variáveis quantitativas discretas: faixa etária (Menor de 5 anos; 6 a 12 anos; 13 a 18 anos; 19 a 64 anos; a partir de 65 anos.), tempo de tratamento até desenvolvimento de RAM clinicamente importantes, graves ou fatais, em dias, município de procedência

-Variáveis categóricas ordinais: Causalidade pelo algoritmo de Naranjo et al., causalidade pelo algoritmo de Karch & Lasagna, classificação do tipo de reação em A ou B e manifestações clínicas da LV.

4.8- ATRIBUIÇÃO DE CAUSALIDADE DAS REAÇÕES ADVERSAS

A avaliação de causalidade das RAM foi feita a partir de algoritmos distintos, recomendados pela Organização Mundial de Saúde. Para tal, foram adotados os algoritmos de Karch & Lasagna e Naranjo et al. (Anexos C e D)

Ambos algoritmos avaliam a relação temporal, a permanência da reação após a retirada do fármaco, existência de relatos prévios desta reação, presença de fatores de confundimento e aparecimento da reação após reintrodução do medicamento suspeito. A opção em se utilizar os dois algoritmos, se deve ao fato do Algoritmo de Naranjo et al. ser mais adequado e mais preciso para estudos clínicos, porém é mais difícil para uso na rotina clínica em função do detalhamento de suas informações, devido investigar a ocorrência de RAM em comparação a um placebo e detecção de concentrações do fármaco em fluidos biológicos.

Para categorização das RAM, os termos definida, provável, possível, condicional e não relacionada, foram adotados conforme preconizados pela OMS (ANEXO E).

4.9- ATRIBUIÇÃO DE GRAVIDADE DAS REAÇÕES ADVERSAS

A atribuição de gravidade das reações adversas foi estabelecida com base na adaptação dos Critérios Comuns de Toxicidade (Common Toxicity Criteria) desenvolvido pelo National Cancer Institute (NCI) e do guia para notificação de reações adversas em oncologia, da ANVISA.

- NÃO GRAVE: reação de pequena importância clínica e de curta duração, podendo requerer tratamento, não afetando substancialmente a vida do paciente.

- CLINICAMENTE IMPORTANTE: reação que altera as atividades usuais do paciente, resultando em incapacidade transitória sem seqüelas e necessita de intervenção.

GRAVE: reação que ameaça diretamente a vida do paciente e pode causar seqüelas permanentes.

FATAL: Reação que resulta em óbito

4.10- CLASSIFICAÇÃO DA REAÇÃO ADVERSA DE ACORDO COM A SUA TOPOGRAFIA

Será adotada classificação disposta no Reporting Adverse Drug Reactions – definitions of terms and criteria for their use, do Concil for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), baseada em sistemas orgânicos, conforme anexo D

4.11- GERENCIAMENTO DO BANCO DE DADOS

O banco de dados criado para o gerenciamento das informações colhidas durante a pesquisa dos prontuários foi desenvolvido a partir de planilha eletrônica Microsoft Office Excel 2007. Foram definidos como campos de alimentação as variáveis do estudo.

4.12- TRATAMENTO ESTATÍSTICO DOS DADOS

As variáveis foram avaliadas quanto à média, desvio padrão, frequência absoluta e percentual. O software utilizado para as diversas comparações foi o Bioestat versão 5.0. O nível de significância aceito foi de 5%.

4.13- ASPECTOS ÉTICOS DO ESTUDO

O protocolo de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário João de Barros Barreto, sob o número 2754/10, por se tratar de pesquisa envolvendo seres humanos, a partir de banco de dados em prontuários. Em virtude da impossibilidade de aplicação do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), foi solicitada substituição por termo de confidencialidade de dados (anexo E).

O projeto de pesquisa foi aprovado por estar de acordo com o disposto na Resolução Normativa 196/96, do Conselho Nacional de Saúde/MS, conforme consta no anexo F.

5- RESULTADOS

Foram considerados elegíveis para o estudo, a partir de consulta de dados do sistema informatizado DATAFLEX® do HUIBB, 501 prontuários com CID 10 correspondente a LV, sendo que em triagem primária, 153 não preencheram critérios de inclusão previamente estabelecidos. Dentre os fatores de exclusão encontrados estavam: co-infecção com o HIV (N=11), tratamento farmacológico específico não instituído (N=11), farmacológico específico instituído antes da admissão hospitalar (N=84), indígena (N=1), nefropatia (N=1), cardiopatia (N=11), ausência de diagnóstico conclusivo para Leishmaniose Visceral (N=21), posologia inadequada (N=1), prontuários inadequados (N=12).

Desta forma, foram avaliados 348 prontuários, dos quais 201 (57,76%) eram homens, com média etária de 13,33 anos (DP±15,60) (menor idade de 1 ano e maior idade de 68 anos). (Tabela 1). Considerando a faixa etária, a distribuição de pacientes internados com LV teve maior frequência em pacientes com idade igual ou inferior a 5 anos (N= 214/ 61,49%) , seguido de pacientes com idade entre 19 e 64 anos (N= 75/21,55%). Vale ressaltar que a maior frequência de pacientes do gênero feminino (N=110/51, 4%) ocorreu entre os menores de 5 anos de idade. Em valores totais, prevalece maior frequência de pacientes do gênero masculino (N=201/57,76%).

Tabela 1- Pacientes internados no HUIBB, no período de 2004 a 2009, com Leishmaniose Visceral, distribuídos por gênero e faixa etária

FAIXA ETÁRIA	Frequencia absoluta (N)	Frequencia percentual (%)	Masc (N/%)	Fem (N/%)
Menores de 5 anos	214	61,49	104/48,6	110/51,4
6 - 12 anos	39	11,22	20/51,28	19/48,72
13 - 18 anos	18	5,17	11/61,11	7/38,89
19 - 64 anos	75	21,55	65/86,67	10/13,33
acima de 65 anos	2	0,57	1/50	1/50
TOTAL	348	100	201/57,76	147/42,24

Fonte: Dados coletados no HUIBB/PA

A tabela 2 mostra a distribuição dos pacientes internados no HUIBB, conforme município de procedência, sendo identificados 49 municípios de ocorrência, dentre os quais 2 casos (Campinas/SP e Araguatins/TO) eram pacientes em trânsito no Pará e sem domicílio estabelecido no Estado. Os municípios de maior frequência foram Acará e Moju (N= 33/ 9,5%, cada), seguidos de Bujarú (N=29/8,3%), Mocajuba (N= 23/ 6,6%), São Domingos do Capim (N= 22/ 6,3%) e Tailândia (N=21/ 6%). Os casos informados em Belém (N= 13/3,7%), Ananindeua (N=4/1,1%) e Marituba (N=/0,6%), se referem ao domicílio no momento da internação, não constando qualquer outra informação em prontuário ou ficha de investigação epidemiológica que permitisse a identificação do local provável de infecção.

Tabela 2 – Pacientes internados no HUIBB, no período de 2004 a 2009, com Leishmaniose Visceral, conforme município de procedência

MUNICIPIO	Frequencia absoluta (N)	Frequencia percentual (%)
ABAETETUBA	12	3,4
ACARA	33	9,5
ANAJAS	1	0,3
ANANINDEUA	4	1,1
ARAGUATINS/TO	1	0,3
AURORA DO PARA	15	4,3
BAIAO	16	4,6
BARCARENA	13	3,7
BELEM	13	3,7
BELTERRA	1	0,3
BENEVIDES	1	0,3
BUJARU	29	8,3
CACHOEIRA DO ARARI	3	0,9
CAMETA	11	3,1
CAMPINAS/SP	1	0,3
CAPANEMA	1	0,3
CAPITAO POÇO	5	1,5
CASTANHAL	1	0,3
CONCORDIA DO PARA	10	2,9
ELDORADO DO CARAJAS	1	0,3
GARRAFAO DO NORTE	3	0,9
IGARAPÉ MIRI	9	2,6
INHANGAPI	1	0,3
IRITUIA	2	0,6
JACAREACANGA	1	0,3
JACUNDA	1	0,3
LIMOEIRO DO AJURU	1	0,3
MAE DO RIO	3	0,9
MARITUBA	2	0,6
MOCAJUBA	23	6,6
MOJU	33	9,5
NOVO REPARTIMENTO	1	0,3
OEIRAS DO PARA	6	2
PALESTINA DO PARA	1	0,3
PARAGOMINAS	4	1,1
PARAUPEBAS	1	0,3
PONTA DE PEDRAS	7	2,1
SALVATERRA	5	1,5
SANTA CRUZ DO ARARI	1	0,3
SANTA IZABEL DO PARA	2	0,6
SANTA MARIA DO PARA	1	0,3
SÃO DOMINGOS DO CAPIM	22	6,3
SÃO MIGUEL DO GUAMA	4	1,1
SÃO SEBASTIAO DA BOA VISTA	1	0,3
SOURE	3	0,9
TAILANDIA	21	6
TOME-ACU	12	3,4
TUCURUI	4	1,1
XINGUARA	1	0,3
TOTAL	348	100

Fonte: Dados coletados no HUIBB/PA

As manifestações clínicas mais frequentes foram a esplenomegalia (N=335/96,26%), hepatomegalia (N=307/88,22%) e febre (N=330/94,83%). Complicações como hemorragia

(N=45/12,93%) e infecções secundárias (N=42/12,07%) também foram evidenciadas. Apesar de menos freqüentes, manifestações clínicas como colúria (N=6/1,72%), anemia (N=28/8,04%) e edema (N=52/14,94%) foram observadas (Tabela 3).

Tabela 3- Frequencia das manifestações clínicas observadas em pacientes internados no HUIBB, no período de 2004 a 2009, com Leishmaniose Visceral

	Frequencia absoluta (N)	Frequencia percentual (%)
ANEMIA	28	8,04
ANOREXIA	29	8,33
ASTENIA	40	11,5
CALAFRIOS	14	4,02
CEFALÉIA	16	4,6
COLURIA	6	1,72
CONSTIPAÇÃO	1	0,3
DIARREIA	87	25
DOR ABDOMINAL	16	4,6
EDEMA	52	14,94
EMAGRECIMENTO	208	59,77
EPIGASTRALGIA	10	2,87
ESPLENOMEGALIA	335	96,26
FEBRE	330	94,83
FRAQUEZA	95	27,3
HEMORRAGIA	45	12,93
HEPATOMEGALIA	307	88,22
ICTERICIA	50	14,37
INFECÇÃO SECUNDARIA	42	12,07
MIALGIA	3	0,86
NAUSEAS	12	3,45
PALIDEZ	199	57,18
PROSTRAÇÃO	22	6,33
TOSSE	128	36,78
VOMITOS	49	14,08

Fonte: Dados coletados no HUIBB/PA

Na Tabela 4, observa-se que a terapêutica de 1ª escolha constituiu-se em Antimoniato de N-metil glucamina, administrada em 318 pacientes (91,38%), sendo que em 26 casos

(7,47%) também se fez necessário o uso de Anfotericina B desoxicolato e em uma ocasião (0,29%) se fez necessária a utilização de Anfotericina B lipossomal, mas como 3ª opção em paciente que apresentou eventos adversos clinicamente importantes aos outros medicamentos da terapêutica específica instituída. Em apenas três casos foi utilizado Anfotericina B desoxicolato como terapia de primeira escolha.

Tabela 4 – Terapêutica farmacológica específica instituída a pacientes internados no HUIBB, no período de 2004 a 2009, com Leishmaniose Visceral, distribuídos por gênero.

TRATAMENTO	N	%	Masc (N/%)	Fem (N/%)
Antimoniato de N-metil glucamina	318	91,38	178 / 55,98	140/44,02
Anfotericina B desoxicolato	3	0,86	3/100	0
Anfotericina B desoxicolato+ Antimoniato de N-metil glucamina	26	7,47	20/76,92	6/23,08
Anfotericina B desoxicolato+ Anfotericina B lipossomal+ Antimoniato de N-metil glucamina	1	0,29	0	1/100
TOTAL	348	100	201/57,76	147/42,24

Fonte: Dados coletados no HUIBB/PA

Tabela 5 – Frequencia de Reações Adversas em pacientes internados no HUIBB, no período de 2004 a 2009, com Leishmaniose Visceral, após terapêutica com Antimoniato de N-metil glucamina e/ou Anfotericina B desoxicolato, de acordo com gênero e faixa etária

FAIXA ETÁRIA	Frequencia absoluta (N)	Frequencia percentual (%)	Masc. (N/%)	Fem. (N/%)
Menores de 5 anos	102	55,43	54/52,94	48/47,06
6 - 12 anos	26	14,13	14/53,85	12/46,15
13 - 18 anos	11	5,98	6/54,55	5/45,45
19 - 64 anos	43	23,37	36/83,72	7/16,28
acima de 65 anos	2	1,09	1/50	1/50
TOTAL	184	100	111/60,33	73/39,67

Fonte: Dados coletados no HUIBB/PA

A tabela 5 demonstra a distribuição de reações adversas nos grupos expostos, onde pode ser evidenciada maior frequência em pacientes do gênero masculino (N=111/60, 33%) em sua distribuição absoluta. A frequência em pacientes de idade inferior a 5 anos é bastante representativa, uma vez que o quantitativo total de pacientes desta faixa etária corresponde a 55,43% dos indivíduos expostos à terapêutica medicamentosa, que desenvolveram algum tipo de RAM. Em termos percentuais, destaca-se a frequência em pacientes de 19 – 64 anos, do gênero masculino (N=36/83,72%), representando praticamente 3/4 dos pacientes desta faixa etária que desenvolveram reação adversa. Apesar de pouco representativa em números absolutos, a frequência de reações adversas em pacientes acima de 65 anos, foi de 100%.

Tabela 6 - Frequencia de reações adversas a medicamentos de terapêutica específica observada em pacientes com leishmaniose visceral

	Antimoniato de N-metil glucamina (N=291/100%)	Anfotericina B Desoxicolato (N=51/100%)	TOTAL (N=342/100%)
Reação Tipo A	286 /98,28	51/100	337/98,54
Não Grave	224/78,32	36/70,58	260/77,15
Clinicamente importante	34/11,89	8/15,68	42/12,46
Grave	28/9,79	7/13,74	35/10,39
Fatal	0/0	0/0	0/0
Reação Tipo B	5/1,72	0/0	5/1,46
Não Grave	0/0	0/0	0/0
Clinicamente importante	5/100	0/0	5/100
Grave	0/0	0/0	0/0
Fatal	0/0	0/0	0/0

Fonte: Dados coletados no HUIBB/PA

Foram identificados 342 reações adversas em 184 (52%) pacientes submetidos a terapêutica farmacológica específica para LV, caracterizando em diversos casos reações múltiplas a fármacos, inclusive com reações simultâneas ao mesmo fármaco. Na tabela 6 observa-se que as reações adversas do Tipo A predominaram durante a exposição ao Antimoniato de N-metil glucamina (N=286/98,28%), destacando-se que as reações consideradas clinicamente importantes (N=34/11,89%) ou graves (N=28/9,79%), ultrapassam 1/4 dos eventos registrados.

Todas reações adversas a Anfotericina B desoxicolato (N=51/100%) foram classificadas como Tipo A, sendo que as reações clinicamente importantes (N=8/15,68%) ou graves (N=7/13,74%) representam 1/3 dos eventos adversos observados durante o uso deste medicamento.

Registra-se em torno de 8 a 11 dias para a ocorrência de alguma reação adversa durante o uso deste medicamento (Tabela 7).

Tabela 7 – Demonstrativo do uso de Antimoniato de N-metil glucamina em pacientes com Leishmaniose Visceral, no período de 2004 a 2009, de acordo com dose, tempo de tratamento e início de RAM, por faixa etária

FAIXA ETÁRIA (anos)	DOSE (mg) (X±DP)	TRATAMENTO (dias) (X±DP)	INICIO RAM (dias) (X±DP)
≤5	208,75±58,90	20,21±7,63	10,71±7,84
6-12	403,79±129,75	20,69±6,59	8,86±6,59
13-18	730,62±194,14	17,45±9,12	8,31±5,63
19-64	803,86±179,19	20,95±11,88	9,19±6,99
>65	911,25±143,19	16±14,14	11,5±6,36

Fonte: Dados coletados no HUIBB/PA

Na tabela 7, está representada a dose média, de acordo com a faixa etária correspondente, em uso no período de avaliação, para terapêutica com antimoniato de N-metil glucamina, assim como a duração do tratamento. Registra-se em torno de 8 a 11 dias para a ocorrência de alguma reação adversa durante o uso deste medicamento.

Tabela 8 – Demonstrativo do uso de Anfotericina B Desoxicolato em pacientes com Leishmaniose Visceral, no período de 2004 a 2009, de acordo com dose, tempo de tratamento e início de RAM, por faixa etária

FAIXA ETÁRIA (anos)	DOSE (mg) (X±DP)	TRATAMENTO (dias) (X±DP)	INICIO RAM (dias) (X±DP)
≤5	14,5±12,92	17,55±4,30	10,11±6,83
6-12	19,5±4,82	19±5	11±6,81
19-64	40,42±17,07	32,71±10,48	12,76±11,79

Fonte: Dados coletados no HUIBB/PA

Na tabela 8, verifica-se tempo médio de tratamento de 17 a 32 dias, com anfotericina B desoxicolato, sendo que foi verificada a ocorrência de algum tipo de reação adversa a partir do 10º dia de uso. Não foi possível estabelecer parâmetros para pacientes da faixa etária entre 13 e 18 anos e para aqueles de idade igual ou superior a 65 anos, em virtude de amostra reduzida ou inexistente.

Tabela 9– Avaliação comparativa de causalidade de Reações Adversas em pacientes com Leishmaniose Visceral, após uso de Antimoniato de N-metil glucamina no período de 2004 a 2009, através dos Algoritmos de Naranjo e Karch & Lasagna

CAUSALIDADE	Algoritmo de Naranjo (291/100)	Algoritmo de Karch & Lasagna (291/100)
DEFINIDA	3/1,03	151/51,89
PROVAVEL	261/89,69	137/47,08
POSSIVEL	27/9,28	3/1,03
CONDICIONADA	0/0	0/0
NÃO RELACIONADA	0/0	0/0

Fonte: Dados coletados no HUIBB/PA

Tabela 10 – Avaliação comparativa de causalidade de Reações Adversas em pacientes com Leishmaniose Visceral, após uso de Anfotericina B desoxicolato no período de 2004 a 2009, através dos Algoritmos de Naranjo e Karch & Lasagna

CAUSALIDADE	Algoritmo de Naranjo (51/100)	Algoritmo de Karch & Lasagna (51/100)
DEFINIDA	2/3,92	35/68,63
PROVAVEL	44/86,27	9/17,65
POSSIVEL	5/9,8	7/13,72
CONDICIONADA	0/0	0/0
NÃO RELACIONADA	0/0	0/0

Fonte: Dados coletados no HUIBB/PA

No estudo optou-se por adotar investigação de causalidade por meio de dois algoritmos, o de Naranjo e o de Karch e Lasagna, com finalidade comparativa, sendo que na tabela 10, observa-se maior sensibilidade do algoritmo de Naranjo para causalidade provável, obtido para 261(89,69%) reações adversas a Antimoniato de N-metil glucamina e 44 reações adversas a Anfotericina B desoxicolato.

Realizando a aplicação de outro algoritmo, o de Karch & Lasagna, para investigação de causalidade, obteve-se sensibilidade para reações adversas definidas em 151 casos (51,89%) e provável para 137 casos (47,08%) associados ao uso de Antimoniato de N-metil glucamina, enquanto que em 35 casos (68,63%) das reações adversas a Anfotericina B, tiveram causalidade definida. Nenhuma condição alcançou classificação condicionada ou não relacionada.

A causalidade possível foi observada em 27 casos (9,28%) no Algoritmo de Naranjo e em apenas 3 casos (1,03%), com aplicação do algoritmos de Karch & Lasagna, em investigação de associação da RAM ao uso de Antimoniato de N-metil glucamina.

Tabela 11 - Frequencia de reações adversas a medicamentos de terapêutica específica com Antimoniato de N-metil glucamina, observada em pacientes com leishmaniose visceral, conforme topografia da reação adversa e faixa etária

	< 5 (N=/%)	6-12 (N=/%)	13-18 (N=/%)	19-64 (N=/%)	> 65 (N=/%)	TOTAL (N=/%)
PELE E ANEXOS						
PRURIDO	1/25	-	1/25	2/50	-	4/100
RASH	1/100	-	-	-	-	1/100
SISTEMA MUSCULO- ESQUELÉTICO						
ARTRALGIA	4/26,67	1/6,67	5/33,33	5/33,33	-	15/100
MIALGIA	-	-	-	3/100	-	3/100
SISTEMA NERVOSO CENTRAL E PERIFÉRICO						
CONVULSÃO	1/100	-	-	-	-	1/100
TRATO GASTROINTESTINAL						
NAUSEAS	-	1/50	1/50	-	-	2/100
VÔMITOS	1/50	-	1/50	-	-	2/100
METABOLISMO E NUTRIÇÃO						
ALTERAÇÕES ENZIMAS HEPÁTICAS	1/16,67	1/16,67	1/16,67	3/50	-	6/100
ALTERAÇÕES ENZIMAS PANCREATICAS	-	-	1/8,33	10/83,33	1/8,33	12/100
ALTERAÇÕES ENZIMAS RENAIIS	-	-	-	2/66,67	1/33,33	3/100
SISTEMA CARDIOVASCULAR						
ARRITMIA	-	-	1/7,69	10/76,92	2/15,38	13/100
BRADICARDIA	-	1/20	1/20	2/40	1/20	5/100
HIPERTENSÃO	-	-	-	1/100	-	1/100
TAQUICARDIA	4/50	1/12,5	1/12,5	1/12,5	1/12,5	8/100
DEMAIS DESORDENS						
CALAFRIOS	28/68,29	5/12,2	3/7,31	5/12,2	-	41/100
DOR NO LOCAL DA APLICAÇÃO	3/60	-	-	2/40	-	5/100
HIPERTERMIA (T≥38°C)	74/67,89	15/13,76	3/2,75	6/5,5	11/10,09	109/100
FLEBITE	12/80	-	1/6,67	2/13,33	-	15/100
MAL ESTAR GERAL	8/61,54	-	-	5/38,46	-	13/100
TREMORES	13/72,22	4/22,22	1/5,55	-	-	18/100
CIANOSE	13/92,86	1/7,14	-	-	-	14/100
TOTAL (N/%)	164/56,36	30/10,31	21/7,22	59/20,27	17/5,84	291/100

Fonte: Dados coletados no HUIBB/PA

A tabela 11 demonstra a distribuição das reações adversas associadas a Antimoniato de N-metil glucamina conforme topografia da reação e faixa etária. A maior frequência foi observada nos pacientes com idade igual ou inferior a 5 anos (N= 164/56,36%) seguido pela faixa etária de 19 a 64 anos (N=59/20,27%).

No nível de pele e anexos, prurido foi mais freqüente em pacientes com idade entre 19 e 64 anos (N=2/50%) enquanto que em nível de sistema músculo esquelético houve perfil de distribuição semelhante na ocorrência de artralgia em pacientes com idade inferior a 5 anos(N=4/26,67%), 13 a 18 anos (N=5/33,33%) e 19 a 64 anos(N=5/33%). Alterações de enzimas hepáticas (N=3/50%), alterações de enzimas pancreáticas (N=10/ 83,33%) e arritmias (N=10/ 76,92%) foram evidenciadas com maior frequência em pacientes com idade entre 19 e 64 anos. Houve um caso de convulsão identificado em paciente com idade inferior a 5 anos, classificado como causalidade possível em ambos algoritmos aplicados.

A ocorrência de hipertermia (Temperatura igual ou superior a 38°C, ocorrida durante infusão medicamentosa e não associada a outro fator de desencadeamento) representou quase metade das reações adversas associadas ao uso de Antimoniato de N-metil glucamina, sendo observada com maior frequência em pacientes com idade inferior a 5 anos (N=74/67,89%) e entre 6 e 12 anos (N=15/13,76%).

Tabela 12 - Alterações de enzimas pancreáticas em pacientes internados no HUIBB, no período de 2004 a 2009, com Leishmaniose Visceral, após uso de Antimoniato de N-metil glucamina

	GÊNERO	IDADE (anos)	DOSE (mg)	INICIO RAM (dias)	AMILASE (25-125UI/L)	LIPASE (2-18 UI/L)
1	MASC	22	810	13	85	73
2	FEM	21	810	8	178	-
3	FEM	39	810	5	177	164
4	FEM	28	810	6	242	153
5	MASC	33	810	20	269	78
6	MASC	20	810	11	246	109
7	MASC	47	810	19	987	834
8	FEM	72	1012,5	7	207	297
9	MASC	46	810	12	171	139
10	MASC	13	648	18	160	68
11	MASC	28	810	7	161	131
12	MASC	47	810	10	343	655
X±DP	-	34,67±16,43	813,33±77,99	11,33±5,23	268,83±235,46	245,54±257,73
IC 95%		26,25±42,33	769,50±847,03	8,67±13,83	177±389,51	119,4±382,14

Fonte: Dados coletados no HUIBB/PA

Na Tabela 12, são representados 12 casos de alterações de enzimas pancreáticas associadas a Antimoniato de N-metil glucamina, com predominância em pacientes do gênero masculino (N=8), com média etária de 34,67 (DP±16,43). A concentração utilizada na terapêutica específica se encontrava dentro dos padrões recomendados pelo Ministério da Saúde, em torno de 810mg e o início das alterações foi bastante variável e ocorreu geralmente após o 5º dia de uso. Nenhum caso fatal teve causalidade direta associada ao evento adverso em questão. A média obtida a partir dos valores de amilase foi de 268,83 (DP±235,46), cerca de duas vezes o limite de normalidade, enquanto que a média dos valores de lipase foi de 245,54(DP±257,73), ou seja, mais de dez vezes o limite de normalidade.

Tabela 13 – Alterações cardiovasculares em pacientes internados no HUIBB, no período de 2004 a 2009, com Leishmaniose Visceral, após uso de Antimoniato de N-metil glucamina

	GÊNERO	IDADE (anos)	DOSE (mg)	ALTERAÇÃO	INICIO RAM (dias)	CONTINUIDADE TRATAMENTO
1	MASC	24	810	FIBRILAÇÃO VENTRICULAR	7	SUSPENSO
2	MASC	41	810	ARST	7	CONTINUADO
3	MASC	68	810	BRADICARDIA SINUSAL	16	SUSPENSO
4	FEM	30	810	FIBRILAÇÃO VENTRICULAR	4	CONTINUADO
5	MASC	19	810	FIBRILAÇÃO VENTRICULAR	5	CONTINUADO
6	MASC	1	145,8	TAQUICARDIA SINUSAL	8	SUSPENSO
7	MASC	13	648	ARST	18	SUSPENSO
8	MASC	1	194,4	TAQUICARDIA SINUSAL	25	CONTINUADO
9	MASC	21	729	ADRV	8	CONTINUADO
10	MASC	43	688,5	ADRV	4	CONTINUADO
11	MASC	21	810	ARST	14	SUSPENSO
12	MASC	36	810	ADRV	6	CONTINUADO
13	MASC	30	810	BRADICARDIA SINUSAL	13	CONTINUADO
14	MASC	28	810	ARST	9	SUSPENSO
15	MASC	34	810	ARST	17	SUSPENSO
16	MASC	32	810	ADRV	24	SUSPENSO
17	MASC	51	810	BRADICARDIA SINUSAL	9	SUSPENSO
18	FEM	17	769,5	BRADICARDIA SINUSAL	7	CONTINUADO
19	FEM	4	178,2	TAQUICARDIA SINUSAL	21	CONTINUADO
20	MASC	2	202,5	TAQUICARDIA SINUSAL	5	CONTINUADO
21	MASC	7	405	TAQUICARDIA SINUSAL	3	SUSPENSO
22	MASC	8	348,3	BRADICARDIA SINUSAL	24	CONTINUADO
23	FEM	18	810	TAQUICARDIA SINUSAL	2	CONTINUADO
24	MASC	45	810	TAQUICARDIA SINUSAL	1	CONTINUADO
25	FEM	26	810	ADRV	14	CONTINUADO
26	MASC	60	810	TAQUICARDIA SINUSAL	12	SUSPENSO
27	MASC	44	810	HIPERTENSÃO ARTERIAL	12	CONTINUADO
	X±DP	27,04±18,4	669,48±238,95	-	10,93±7,02	-
	IC95%	20,37±32,52	576,98±740,37	-	8,41±13,15	-

ADRV: Alterações Difusas de Repolarização Ventricular; ARST: Alterações de Repolarização do segmento ST.

Fonte: Dados coletados no HUIBB/PA

Alterações cardiovasculares foram predominantes em pacientes do gênero masculino (N=22) e observadas em todas as faixas etárias estabelecidas no estudo. A idade média foi de 27,04 anos (DP±18,4), enquanto que a concentração média observada foi de 669,48mg

(DP±238,95). A ocorrência de alterações difusas de repolarização ventricular e do segmento ST predominou no estudo, representando quase 50% das RAM observada nesta classificação.

A ocorrência de taquicardia (N= 8) e bradicardia sinusal(N=5), também devem ser destacadas. A média de dias de tratamento para o início da RAM foi de 10,93 dias (DP±7,02) sendo que em 11 casos se fez necessária a suspensão do uso do medicamento suspeito. Houve registro de um caso de Hipertensão Arterial, com atribuição de causalidade possível em ambos algoritmos adotados no estudo, ocorrido em paciente de 44 anos, gênero masculino, mas cujo tratamento com antimonial foi continuado sem maiores complicações.

Tabela 14- Frequencia de reações adversas a medicamentos de terapêutica específica com Anfotericina B desoxicolato, observada em pacientes com leishmaniose visceral, conforme topografia da reação adversa e faixa etária

	< 5 (N=/%)	6-12 (N=/%)	13-18 (N=/%)	19-64 (N=/%)	> 65 (N=/%)	TOTAL (N=/%)
SISTEMA NERVOSO CENTRAL E PERIFÉRICO						
CEFALÉIA	-	1/100	-	-	-	1/100
TRATO GASTROINTESTINAL						
NAUSEAS	-	-	-	1/100	-	1/100
VÔMITOS	-	-	-	2/100	-	2/100
DOR EPIGÁSTRICA	-	-	-	2/100	-	2/100
METABOLISMO E NUTRIÇÃO						
ALTERAÇÕES ENZIMAS HEPÁTICAS	-	1/100	-	-	-	1/100
ALTERAÇÕES ENZIMAS RENAIIS	1/25	-	-	3/75	-	4/100
HIPOCALEMIA	7/58,33	-	1/8,34	4/33,33	-	12/100
HIPOCALCEMIA	1/100	-	-	-	-	1/100
DEMAIS DESORDENS						
CALAFRIOS	3/50	-	-	3/50	-	6/100
HIPERTERMIA (T\geq38°C)	4	2	-	5	-	11/100
FLEBITE	-	1/50	-	1/50	-	2/100
MAL ESTAR GERAL	1/25	-	-	3/75	-	4/100
TREMORES	-	-	-	1/100	-	1/100
CIANOSE	2/75	-	-	1/25	-	3/100
TOTAL	19/37,26	5/9,8	1/1,96	26/50,98	0/0	51/100

Fonte: Dados coletados no HUIBB/PA

Conforme disposto na tabela 14, 50,98% (N=26) das reações adversas foram mais frequentes em pacientes da faixa etária compreendida entre 19 e 64 anos, seguido de pacientes com idade igual ou inferior a 5 anos (N=19/37,26%). Apenas um caso de cefaléia, classificado conforme sua topografia em RAM do Sistema Nervoso Central e periférico, foi registrado durante a infusão de Anfotericina B desoxicolato em paciente da faixa etária de 6 a 18 anos.

Alterações em nível de metabolismo e nutrição foram mais frequentes, sendo registrados doze casos de hipocalcemia, de maior frequência em pacientes com idade igual ou

inferior a 5 anos (N=7/58,33%) e 19 a 64 anos (N=4/33,33%). Alterações de enzimas renais (uréia e creatinina) também foram evidenciados, sendo registrados quatro casos, com maior predominância (N=3/75%) em pacientes da faixa de 19 a 64 anos. Foi identificado também a ocorrência de um caso de hipocalcemia, de causalidade provável em ambos algoritmos, concomitante a hipocalemia, em paciente do gênero masculino, de idade igual ou inferior a 5 anos.

A ocorrência de hipertermia (Temperatura igual ou superior a 38°C, ocorrida durante infusão medicamentosa e não associada a outro fator de desencadeamento) não foi tão freqüente, sendo observado apenas onze casos.

Tabela 15 – Hipocalemia em pacientes internados no HUIBB, no período de 2004 a 2009, com Leishmaniose Visceral, após uso de Anfotericina B desoxicolato

	GÊNERO	IDADE (anos)	DOSE (mg)	POTÁSSIO (3,5-5 mEq/dL)	INICIO RAM (dias)
1	MASC	17	50	2,7	13
2	MASC	1	6,5	1,8	3
3	MASC	1	7,5	2,4	18
4	MASC	1	8	2,2	11
5	MASC	3	10	2,9	5
6	FEM	2	7	3,0	19
7	FEM	1	10	2,8	13
8	MASC	19	50	2,9	26
9	FEM	45	50	2,2	2
10	FEM	20	50	1,5	10
11	FEM	1	8	1,7	7
12	MASC	20	50	2,8	22
	X±DP	10,92±13,69	25,5±21,66	1,8±0,58	12,42±7,63
	IC95%	4,25±17,17	14,58±35,75	1,5±2,08	8,33±15,67

Fonte: Dados coletados no HUIBB/PA

A ocorrência de hipocalemia foi mais freqüente em pacientes do gênero masculino (N=7), sendo observada idade média de 10,92 anos (DP±13,69) e dose média de 25,5mg (DP±21,66). As reações de hipocalemia obtiveram atribuição de gravidade como clinicamente

importante ou grave, sendo observada sua manifestação em média 12,42 dias ($DP \pm 7,63$) após a instituição da dose de Anfotericina B desoxicolato. Nenhum caso fatal teve causalidade direta associada ao evento em questão.

Tabela 16 – Alterações de enzimas renais em pacientes internados no HUIBB, no período de 2004 a 2009, com Leishmaniose Visceral, após uso de Anfotericina B desoxicolato e Antimoniato de N-metil glucamina

	GÊNERO	IDADE (anos)	DOSE (mg)	INICIO RAM (dias)	URÉIA (10- 40mg/dL)	CREATININA (0,4-1,2g/dL)
ANFOTERICINA B DES.						
1	MASC	36	50	24	54	7,6
2	MASC	51	50	4	78	1,6
3	MASC	68	50	20	-	2,2
4	FEM	1	8	6	145	2,2
	X±DP	39±28,5	39,5±21	13,5±9,98	92,33±47,16	3±2,7
	IC95%	13,5±55,75	18,5±0	5±19,5	54±122,67	1,25±4,5
ANT. MEGLUMINA						
1	MASC	52	810	6	134	8,6
2	MASC	45	810	3	242	11
3	MASC	51	810	13	64	28
	X±DP	49,33±3,78	810±0	7,33±5,13	146,67±89,67	15,67±10,78
	IC95%	45±51,67	-	3±10,67	64,01±206	8±22,3

Fonte: Dados coletados no HUIBB/PA

A alteração de enzimas renais foi registrada em 4 pacientes sob terapêutica com Anfotericina B desoxicolato, sendo três pacientes do gênero masculino e um paciente do gênero feminino e em três pacientes sob terapêutica com Antimoniato de N-metil glucamina, sendo todos do gênero masculino.

Em apenas um caso, de paciente do gênero masculino, 68 anos, foi evidenciada alteração apenas nos níveis de creatinina, em decorrência da impossibilidade na época da realização dos testes laboratoriais para avaliação dos níveis de uréia. Nenhum caso apresentou atribuição de causalidade fatal.

A idade média para ocorrência de alteração de enzimas renais foi de 39 anos (DP±28,5), a partir de dose média de 39,5mg (DP±21) de Anfotericina B desoxicolato, sendo que a caracterização da RAM ocorreu a partir do 4º dia de terapêutica (13,5±9,98).

A evidenciação de alterações de enzimas renais em pacientes sob terapêutica com Antimoniato de N-metil glucamina ocorreu com doses de 810mg, com média de 7,33 dias (DP±5,13) após o início do tratamento, em indivíduos com média etária de 49,33 anos (DP±3,78).

Tabela 17 – Alterações de Transaminases em pacientes internados no HUIBB, no período de 2004 a 2009, com Leishmaniose Visceral, após uso de Anfotericina B desoxicolato e Antimoniato de N-metil glucamina

	GÊNERO	IDADE (anos)	DOSE (mg)	INICIO RAM (dias)	TGO (4-40UI/mL)	TGP (4-40UI/mL)
ANTIMONIATO DE N-METIL GLUCAMINA						
1	FEM	6	324	10	57	62
2	MASC	15	810	3	150	60
3	FEM	4	162	12	305	300
4	MASC	19	810	2	121	58
5	FEM	17	810	19	256	122
6	MASC	25	810	8	50	57
	X±DP	14,33±7,99	621±297,24	9±6,26	156,5±104,4	109,83±96,5
	IC95%	8,67±18,83	405,06±0	4,5±13	80,85±223,68	58,85±179,18
ANFOTERICINA B DESOXICOL.						
1	MASC	5	16	13	614	376

Fonte: Dados coletados no HUIBB/PA

Apenas um caso de paciente do gênero masculino, 5 anos de idade, teve causalidade de RAM atribuída ao uso de ABDC, tendo iniciado quadro característico de hepatite medicamentosa iniciada treze dias após o início da terapêutica.

A distribuição de alterações de enzimas hepáticas associadas ao uso de Antimoniato de N-metil glucamina foi paritária, com frequência de três casos de cada gênero e início do quadro sugestivo de RAM ocorrido entre o 2º e o 19º dia de tratamento.

6- DISCUSSÃO

A predominância de casos de Leishmaniose Visceral em municípios como Acará, Mocajuba, Baião, Tomé-Açú, São Domingos do Capim, Bujarú, entre outros demonstra que o processo de urbanização observados em outros Estados como Ceará, Minas Gerais, Maranhão, Piauí, Rio Grande do Norte, Sergipe e o Distrito Federal (COSTA, 2008) ainda não é observado com a mesma dinâmica no Estado do Pará, pelo menos com a mesma dinâmica. É curioso observar que os casos referidos como da capital, Belém do Pará e cidades vizinhas, como Ananindeua e Marituba, não refletem a realidade epidemiológica, podendo ser considerado até mesmo como viés de notificação, uma vez que não pode ser caracterizada a matriz de infecção.

A população selecionada para o estudo possui distribuição predominantemente no gênero masculino (N=201 / 57,76%), sendo tal frequência justificada pelo fato da presença destes em áreas que ofereçam maior risco, por moradia, trabalho ou lazer, porém sabe-se que a infecção pode ocorrer de forma igual, independentemente do gênero. A possível associação dessa suscetibilidade masculina a fatores genéticos, já foi referida anteriormente por outros autores, embora as causas não tenham sido devidamente esclarecidas (OLIVEIRA, 2010).

Outra importante característica da LV é que quanto maior a incidência da doença, maior o risco para as crianças mais jovens, fato já documentado no Brasil, aonde a prevalência da doença na população infantil vem se mantendo ao longo dos anos (QUEIROZ et al. 2004), sendo tal característica semelhante ao observado no presente estudo, no qual a LV predominou nos primeiros cinco anos de vida, faixa etária de 61,49% (N= 214) dos doentes.

Os resultados encontrados neste estudo, no que se refere às manifestações clínicas e alterações laboratoriais, classificadas como reações adversas apresentam em sua maioria, perfil semelhante ao observado em outros estudos desta finalidade, fato positivo, uma vez que permitiu melhor comparação na evolução clínica dos pacientes do Estado do Pará em relação

a outros centros. Manifestações como esplenomegalia, febre e hepatomegalia estavam presentes na maioria dos casos, principalmente em doentes de idade igual ou inferior a 5 anos. Ressalte-se também que algumas manifestações clínicas comuns à LV, também podem ser decorrentes de RAM, como alterações hepáticas, hipertermia, alterações renais e pancreáticas e sintomas do sistema músculo-esquelético.

Tais sinais/sintomas também foram utilizados como parâmetro de avaliação de causalidade de reações adversas, principalmente na sequência temporal do surgimento da RAM. Ao se estabelecer a diferenciação da febre relacionada à LV, foram desconsiderados casos em que havia diagnóstico de neutropenia ou infecções associadas, reduzindo desta forma viés de interpretação. Destaca-se que apenas 42 casos (12,07%) de infecção secundária foram identificados durante o estudo, sendo que aproximadamente 50% dos pacientes adquiriram após admissão hospitalar.

Na maioria dos prontuários, 318 (91,38%), havia a indicação de NMG como medicamento de primeira escolha, seguindo o preconizado pelo MS, sendo que em mais 26 (7,47%) ocasiões foi substituído por ABDC, em decorrência de resposta clínica insatisfatória ou desenvolvimento de reação adversa clinicamente importante ou grave ao NMG. Em apenas um episódio, houve necessidade de adoção do medicamento de 3ª escolha, ABLP, devido desenvolvimento de RAM também à terapêutica de 2ª escolha. O tempo médio de tratamento sob internação hospitalar variou entre 16 a 20 dias, conforme recuperação clínica e disponibilidade de complementação do esquema terapêutico no município de origem. A concentração média prescrita variou entre 200mg e 900mg/dose, conforme faixa etária e dentro dos parâmetros recomendados pelo MS. Apesar de utilizado de forma mais restrita, em 30 ocasiões se fez necessária a utilização de ABDC por motivos já citados, sendo que em três ocasiões, foi adotado como medicamento de 1ª escolha, com concentração média prescrita variando entre 16 e 40mg, conforme faixa etária e tempo de internação médio de 11 dias.

A predominância de Reações do Tipo A (N=337/98,54%), caracterizando-as como passíveis de previsibilidade, denota necessidade de revisão do processo de monitoramento terapêutico destes medicamentos em âmbito hospitalar, uma vez que apesar de frequência relativamente comum, podem ser evitadas na maioria das ocasiões, por ajuste posológico e predição de condições que contra-indiquem o uso de NMG, como idade superior a 50 anos, ou ABDC.

A relação de causalidade entre o medicamento administrado e a ocorrência de uma manifestação clínica indesejável, é o componente fundamental no estudo e identificação de uma suspeita de RAM, sendo que diversas alternativas já foram propostas para a avaliação adequada deste processo, no entanto, a mera descrição clínica do evento geralmente apresenta limitações que pode vir a impedir o estabelecimento de relação de causalidade entre o uso do medicamento e o evento em questão.

Para tal, foram adotadas metodologias de investigação baseadas em combinações sistemáticas de informações relativas ao processo de geração de uma reação adversa, denominadas tabelas de decisão ou algoritmos. Dentre os mais utilizados destacam-se o algoritmo de Karch & Lasagna e o algoritmo de Naranjo. Pelo método de Karch & Lasagna, se fez possível o preenchimento de todos os critérios de avaliação para determinação de causalidade de RAM, principalmente para as definidas e prováveis. O Algoritmo de Naranjo, apesar de ser o mais utilizado e o recomendado pela ANVISA, por ser considerado mais rigoroso em seus critérios, neste estudo não se mostrou satisfatório, principalmente pela inexistência de parâmetros como concentração plasmática do fármaco e utilização de placebo na rotina do hospital de referência, necessários à atribuição de causalidade das RAM em questão e gerando possível viés de interpretação dos dados, em decorrência de imputabilidade de valores de interpretação adaptada. Durante o processo analítico da pesquisa, raramente houve coincidência de atribuição de causalidade entre os dois algoritmos.

Mais de cinquenta e dois por cento dos prontuários (184/348), tiveram causalidade de reação adversa positiva para o uso de NMG ou ABDC, sendo mais freqüentes as reações classificadas topograficamente como outros sistemas orgânicos, caracterizadas por hipertermia, calafrios, dor no local da aplicação, tremores e flebite.

O elevado número de ocorrências de hipertermia (N=109), principalmente em pacientes na faixa etária igual ou inferior a 5 anos, durante administração de antimonial pentavalente, sugere a necessidade de avaliar de forma mais conclusiva a causalidade do evento. Reações desta natureza podem estar relacionadas a características do próprio fármaco de estimular pirogenios endógenos, reações idiossincráticas, alteração de mecanismos termorreguladores, reação de hipersensibilidade ou ainda presença de pirogênios externos não removidos durante o processo de fabricação do produto (PATEL, 2010).

Cubillos et al (2010), refere que durante a infusão de ABDC, 18 pacientes apresentaram reações adversas, dentre as quais 25% desenvolveram hipertermia, e em pelo menos metade dos casos esteve associada a calafrios, vômitos e flebite, sendo que a freqüência se eleva para 70% em casos onde o tempo de infusão seja inferior a 2 horas.

Geralmente estas RAM se manifestam simultaneamente com tremores e calafrios e comumente podem ser interpretados como associadas à infecção por *leishmania* ou secundária, fato este que pode contribuir para a ocorrência de subnotificação e o conseqüente não estabelecimento desta RAM como um importante fator a ser considerado. Durante o levantamento de dados nos prontuários, a maioria dos registros de hipertermia estava expresso apenas na evolução de enfermagem. Os valores referentes à temperatura corporal variavam entre a mínima de 38°C e 41°C.

Neves (2008) refere a existência de relação de dependência entre a dose e o tempo de tratamento com antimoniais pentavalentes e as manifestações clínicas apresentadas pelos pacientes. Rashid (2010) e Masmodi (2005) registram como frequente a ocorrência de

hipertermia em pacientes com diagnóstico de leishmaniose cutânea sob uso de NMG, por via intramuscular e intravenosa, mas nenhum mecanismo foi estabelecido.

É senso comum que os antimoniais pentavalentes podem causar reações adversas de intensidades variadas, pois a terapêutica leishmanicida se caracteriza além do inconveniente da via de administração parenteral, também por sua elevada toxicidade. Em geral, os antimoniais pentavalentes são bem tolerados, mas algumas RAM necessitam de monitoramento específico, como no caso de arritmias, alteração das enzimas pancreáticas, renais e hepáticas.

O uso do antimonial exige monitoramento sistemático dos níveis de enzimas pancreáticas. O fato do comprometimento do pâncreas pelo antimonial ter seu mecanismo pouco esclarecido e não haver sintomatologia característica propicia a constituição de um importante fator de risco de aumento da morbi-mortalidade destes pacientes, justificando a importância do diagnóstico e suspensão do antimonial. O aumento significativo dos níveis de amilase e lipase e o aparecimento de casos de pancreatite durante o tratamento com antimonial pentavalente evidenciam forte associação de causalidade, como já referido por Oliveira (2010).

A ocorrência de 12 casos de alteração de enzimas pancreáticas, remete a necessidade em estabelecer protocolo de monitoramento destes parâmetros, uma vez que apesar de se utilizar a amilase e a lipase como marcadores de inflamação pancreática, o diagnóstico de pancreatite somente pode ser admitido após a presença de pelo menos duas das seguintes características: 1) dor abdominal típica, 2) amilase e/ou lipase superiores a três vezes o limítrofe normal e 3) achados característicos nos exames de imagem (tomografia abdominal computadorizada e ultrassonografia) (FERREIRA, 2008). Apenas 2 casos, de pacientes do sexo masculino, ambos com 47 anos foram definidos como casos de pancreatite aguda medicamentosa (amilase=987UI/L e lipase=834UI/L + exames de imagem) e

(amilase=343UI/L e lipase=655UI/L + ultrassonografia+dor abdominal típica), sendo que em nenhum dos casos ocorreu desfecho fatal. Os outros eventos foram caracterizados como hiperamilasemia e hiperlipasemia, sendo clinicamente importantes.

A pancreatite pelo antimônio ainda é pouco descrita, possivelmente pela dificuldade de associação, devido à discricção e transitoriedade das manifestações clínicas (MATTOS et al. 2000). A elevação das transaminases hepáticas também foi observada, mas de maneira reversível, cessando com o fim do tratamento. Foram identificados seis casos de elevação de transaminases após instituição do uso de NMG e um caso após início de terapia com ABDC, sendo este em paciente com 5 anos de idade e diagnosticado como hepatite medicamentosa. Nenhum dos casos submetidos ao uso de NMG, foi classificado como hepatite medicamentosa. Em todos os casos foi estabelecida o descarte de todas as hipóteses destas alterações terem sido relacionadas ao agravo da LV (SOARES-BEZERRA, et al., 2004).

Cerca de 9,28% das RAM associadas ao uso de NMG, estavam relacionados a alterações cardiovasculares, e em sua maioria em pacientes do sexo masculino e ratificando o referido em literatura, recomendando monitoramento eletrocardiográfico semanal (BRASIL, 2009), as manifestações clínicas ocorreram por volta do 10º dia de tratamento.

No processo de coleta de dados nos prontuários, raramente foi observada solicitação de avaliação eletrocardiográfica nos pacientes com idade ≤ 5 anos, cujo período médio de tratamento foi de 20,21 dias, e apesar disto ainda foi possível identificar 4 pacientes desta faixa etária com esta causalidade de RAM, sendo inclusive um tratamento suspenso em decorrência da condição clínica apresentada. Foram identificados 2 pacientes com contra-indicação à terapêutica antimonial, devido idade superior a 50 anos (Brasil, 2009), sendo que ambos tiveram manifestações clínicas que impossibilitaram a continuidade do tratamento.

A ABDC é um dos fármacos mais tóxicos da terapia antimicrobiana, pois provoca lesões nas células animais semelhantes às causadas nos microorganismos referidos. O

tratamento com ABDC quase sempre resulta em algum grau de disfunção renal que, dependendo da intensidade do comprometimento, pode ser irreversível.

A insuficiência renal aguda é freqüente em pacientes sob uso de ABDC, uma vez que é característico a esta droga, causar azotemia pré-renal com aumento dos níveis de creatinina e da uréia. Este medicamento pode ainda desencadear uma queda imediata no ritmo de filtração glomerular pela indução de vasoconstrição renal, alterando sua hemodinâmica, porém, a necrose tubular aguda desenvolve-se mais frequentemente quando as doses cumulativas alcançam 1000mg, provocando alterações como: hipomagnesemia, hipocalemia relativa e acidose metabólica hiperclorêmica com hiato aniônico normal. Raramente é grave e costuma ser reversível com a interrupção do tratamento. (RIGO, 2008).

A hipocalemia é um efeito adverso freqüente e, com o uso prolongado e pelo menos 75% dos pacientes desenvolvem anemia normocrômica normocítica, muitas vezes acompanhada de trombocitopenia, que resulta primariamente da supressão direta da eritropoiese e da formação de plaquetas, causada por toxicidade direta sobre a medula óssea ou redução da capacidade de resposta a eritropoetina, certamente relacionada à falha renal induzida pelo fármaco (DORA & SOUZA, 2005)

No entanto, o acometimento renal na LV pode ser devido tanto à ação direta da *Leishmania* no interstício renal, quanto pelo tratamento farmacológico específico, desta forma se faz necessário o conhecimento da função renal basal, solicitar exame qualitativo de urina, verificar co-morbidades e o monitoramento da função renal, durante e pós-tratamento da LV, uma vez que a doença renal pode aumentar a morbimortalidade destes pacientes (RIGO, 2009).

7- CONCLUSÃO

- Foram avaliados 348 prontuários, dos quais 184 (52,87%) apresentaram algum tipo de RAM;
- Foram identificadas 342 manifestações clínicas classificadas como RAM, dentre as quais 337 (98,54%) classificadas como potencialmente evitáveis;
- Do total de RAM identificadas, 17% foram classificadas como graves ou potencialmente graves, sendo de notificação compulsória à ANVISA;
- O algoritmo de Karch & Lasagna apresentou melhor sensibilidade no contexto do estudo, uma vez que apresenta parâmetros de avaliação de causalidade mais próximos do observado atualmente na rotina hospitalar;
- Com perspectivas futuras a esta dissertação são levantadas as necessidades de: estabelecimento de rotina de monitoramento hospitalar de reações adversas a leishmanicidas e execução de estudos prospectivos a partir dos resultados demonstrados por esta pesquisa, avaliando a relação dose-dependente para a ocorrência de reações adversas, pois o fato da quase totalidade das reações adversas serem consideradas do tipo A, caracterizam a condição como prevenível.

8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVARENGA, DG. *et al.* Leishmaniose Visceral: estudo retrospectivo de fatores associados à letalidade. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v.43, n.2, p.194-197,2010.

ARIAS, JR. MONTEIRO, PS. ZICKER, F. The reemergence of visceral leishmaniasis in Brazil. *Emerging infectious diseases*. v. 2, n. 2. p 145-146, 1996.

BERWANGER, CG. COSTA, EC. PERES, RM. Talidomida e ácido retinóico. In: SANSEVERINO, MTV. SPRITZER, DT. SCHÜLER-FACCINI, L. *Manual de teratogênese*. Porto Alegre: ed. UFRGS, 2001. p.275-283.

BARROS, JAC. Os efeitos indesejáveis dos medicamentos: importância dos sistemas de farmacovigilância. *Saúde em debate*, n.36, p. 76-80, 1992.

BARROS, JAC. *Propaganda de medicamentos, atentado à saúde?* São Paulo. HUCITEC-SOBRAVIME. 1995. p.31;35

BERMAN, J. D. Human leishmaniasis: clinical, diagnostic, and chemotherapeutic developments in the last 10 years. *Clinical Infectious Diseases*, Chicago, v. 24, n. 4,p.684-703, 1997.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacovigilância. Organização Mundial da Saúde. Programa Internacional de Monitorização. Safety issues of drug use. Disponível em: <http://www.anvisa.com.br/Farmacovigilância>. Acesso em: 20 de maio de 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Leishmaniose Visceral. In: *Guia de vigilância epidemiológica / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica*. – 7. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2009. 816 p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos)

BRASIL. Ministério da Saúde. *Leishmaniose Visceral Grave: normas e condutas*. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2004.

CAMARGO, AL. Reações Adversas a Medicamentos: uma coorte em hospital universitário. Dissertação (mestrado). Porto Alegre: UFGRS, 2005, 98p.

CANELA, JR. ALVES, CJM. RODRIGUES, GC. Perfil diagnóstico de leishmaniose visceral em pacientes admitidos no hospital universitário Clemente Faria. Unimontes Científica, Montes Claros. v.6, n.2,p. 107-111, 2004.

CARVALHO, SH. Avaliação da toxicidade da N-metilglucamina no tratamento da leishmaniose tegumentar americana em serviço público de referência de Minas Gerais. Dissertação (mestrado). Belo Horizonte: UFMG, 2007, 132p

CASTRO, CGSO (Coord.). Estudos de utilização de medicamentos: noções básicas. Rio de Janeiro, RJ: Editora Fiocruz, 2000.

CASTRO, LLC. et al. Revisão retrospectiva de prontuários como estratégia de farmacovigilância. Saúde Revista Piracicaba, v.6, n.12, p. 37-46, 2004.

CORREA NUNES, AM. Conceitos básicos de farmacovigilância. In: CASTRO, LLC. Fundamentos de farmacoepidemiologia. Campo Grande: GRUPURAM, 2000, p. 106-126.

COSTA, CHN. Characterization and speculations on the urbanization of visceral leishmaniasis in Brazil. Cadernos de Saúde Pública, Rio de Janeiro, v.24,n.12,p. 2959-2963,2008.

CUBILLOS, AF. et al. Uso de anfotericina B deoxicolato y sus reacciones adversas em um hospital universitário em Chile. Revista Chilena de Infectologia, Santiago de Chile, v.27, n.1, p.25-33, 2010.

CUNHA, S. et al. Visceral leishmaniasis in a new ecological niche near a major metropolitan area of Brazil. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, London, v. 89, n.2, p. 155-158, 1995.

DAINESE, SM. JUQUIRAM, AB. BIAZETI, L. Farmacovigilância, um dever de todos. Revista da sociedade brasileira de cancerologia, v.13, n.1,p. 31, 2001.

FRÉZARD, F. et al. Glutathione- induced conversion of pentavalent antimony to trivalent antimony in meglumine antimoniate. Antimicrobial Agents Chemotherapy, v. 45, p.913, 2001.

DORA, CL. SOUZA, LC. Novas formas comerciais de Anfotericina B. Revista de Ciências Médicas, Campinas,v.14,n.2,p.187-197, 2005.

FERREIRA, M. et al. Elevação da lipase e amilase no doente crítico. Estudo retrospectivo. Revista Brasileira de Terapia Intensiva, v.20, n.4, p. 362-369, 2008.

FILHO, NS. FERREIRA, TMAF. COSTA, JML. Envolvimento da função renal em pacientes com leishmaniose visceral (calazar). Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v.36,n.2, p.217-221, 2003.

FILIPPIN, F. SOUZA, L.C. Eficiência terapêutica das formulações lipídicas de anfotericina B. Revista Brasileira de Ciências Farmaceuticas. v.42, n.2, p.167-194,2006

FIGUEIRÓ FILHO, E. A. et al. Leishmaniose visceral e gestação: relato de caso. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, Rio de Janeiro, v. 27, n. 2, p. 92-97, 2005.

GIL, ES. CUNHA, LC. DE PAULA, JR. BEZERRA, JCB. AGUIAR, FA. Leishmaniase: arsenal terapêutico e alvos moleculares. Vita et sanitas, v.1, No. 1, p. 90-115, 2007.

GONTIJO, C. M. F.; MELO, M. N. Leishmaniose Visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas. Revista Brasileira de Epidemiologia, São Paulo, v. 7, n. 3, p. 338-349, 2004.

GRIMALDI, J. G.; TESH, R. B.; McMAHON-PRATT, D. A review of geographical distribution and epidemiology of leishmaniasis in the New World. American Journal Tropical Medicine Hygiene, Cleveland, v. 41, n. 6, p. 687-725, 1989.

HERNANDEZ P, Glenn et al . Uso de anfotericina B en mezcla lipídica: previene la toxicidad de la droga en pacientes críticos?. Revista médica de Chile, Santiago, v. 128, n. 10, 2000. Disponible en

<[http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872000001000004&lng=es&nrm=iso)

98872000001000004&lng=es&nrm=iso>. acessado em 16 jun. 2010.

HERWALDT, BL. BERMAN, JD. Recommendations for treating leishmaniasis with sodium stibogluconate (Pentostam) and review of pertinent clinical studies. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* v.46, n.3, p. 296-306, 1992.

LAPORTE, JR TOGNONI, G. Estudos de utilização de medicamentos. In: LAPORTE, JR TOGNONI, G & ROSENFELD, S. *Epidemiologia do medicamento: princípios gerais*. São Paulo: Hucitec-Abrasco, p. 43-56, 1989.

LIMA, MVN et al. Leishmaniose cutânea com desfecho fatal durante tratamento com antimonial pentavalente. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v.82, n.3, p. 269-271, 2007.

LIMA, EB. et AL. Tratamento da Leishmaniose Tegumentar Americana. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v.82, n.2, p. 111-124, 2007.

MAIA-ELKHOURY, ANS. ALVES, WA. SOUSA-GOMES, ML. SENA, JM. LUNA, EA. Visceral Leishmaniasis in Brazil: trends and challenges. *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v.24, n.12, p.2941-2947, 2008.

MARTINS, PS. Mecanismos envolvidos no aumento da concentração plasmática de Sb a partir das composições de antimoniato de meglumina com ciclodextrina, visando o tratamento oral das leishmanioses. Tese (doutorado). Minas Gerais: UFMG, 2007, 144p.

MASMODI, A. et al. Glucantime injection: benefit versus toxicity. *Medical Malasian Infectology*. V.35, n.1, p.42-45, 2005.

MATTOS, MS. et al. Pancreatite: um dos efeitos adversos da terapia antimonial na leishmaniose. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, Rio de Janeiro, v.75, n.1, p.45-50, 2000.

MEDEIROS, FS. et al. Alteraciones hepáticas em la leishmaniasis visceral (Kalazar) em niños: revisión sistemática de la literatura. *Acta de Gastroenterología latinoamericana*. V.37, n.3, p. 150-157.2007.

MELO, DO. RIBEIRO, E. STOPIRTIS, S. A importância e a história dos estudos de utilização de medicamentos. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. V. 42, n. 4, p. 475-485, 2006.

MENON, SZ. LIMA, AC. CHORILLI, M. FRANCO, YO. Reações adversas a medicamentos (RAMs). Saúde revista Piracicaba, v.7, n.16, p. 71-79, 2005.

NEVES, DBJ. Concentração de Antimônio em plasma e pele de pacientes com Leishmaniose cutânea – relação com efeitos colaterais após tratamento com Antimoniato de N-metilglucamina. Dissertação(mestrado). Brasília: UNB, 2008, 88p.

NICODEMO, E. L. et al. Aspectos clínico-laboratoriais da nefrite intersticial da leishmaniose visceral. Revista Paulista de Medicina São Paulo, v. 102, n. 1, p. 119-122, 1984.

NISHIYAMA, P. RIGO, KGP. A evolução da farmacovigilância no Brasil. Acta Sciences. Health. Maringá, v.27, n. 2, p. 131-135, 2005.

OLIVEIRA, JM. et al. Mortalidade por leishmaniose visceral: aspectos clínicos e laboratoriais. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 43 (2): 188-193, 2010.

OLIVEIRA-NETO, MP et al . Paniculite eosinofílica localizada em consequência de injeções intramusculares de composto de antimônio para tratamento de leishmaniose tegumentar americana. Anais Brasileiros de Dermatologia, Rio de Janeiro, v. 79, n. 4, 2004.

PASTORINO, A. C. et al. Leishmaniose visceral: aspectos clínicos e laboratoriais. Jornal de Pediatria, Rio de Janeiro, v. 78, n. 2, p. 121-127, 2002.

PATEL, R.A. GALLAGHER, J.C. Drug fever. Pharmacotherapy, v.30, n.1, p.57-69, 2010.

PRASAD, L. S. N.; SEN, S.; GANGULY, S.K. Renal involvement in Kalaazar. Indian Journal of Medical Research, New Delhi v. 95, p. 43-46, 1991.

PEDROSA, CMS. ROCHA, EMM. Aspectos clínicos e epidemiológicos da leishmaniose visceral em menores de 15 anos procedentes de Alagoas, Brasil. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v.37, n.4, p.300-304, 2004.

PFAFFENBACH, G. CARVALHO, OM. BERGSTEN-MENDES, G. Reações adversas a medicamentos como determinantes da admissão hospitalar. *Revista da Associação Médica Brasileira*. V.48, p.237-241, 2002.

RASHID, BN. et al. Glucantime fever with parenteral meglumine antimoniate in patients of cutaneous leishmaniasis. *Journal of College Physicians and Surgery Pakistan*. V. 20, n.7, p. 496, 2010.

RATH, S. et al. Antimoniais empregados no tratamento da leishmaniose: estado da arte. *Química Nova*, v.26, n.4, p. 550-555, 2003

REY, LC. et al . Leishmaniose visceral americana (calazar) em crianças hospitalizadas de área endêmica. *Jornal de Pediatria*, Porto Alegre, v. 81, n. 1, fev. 2005. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S002175572005000100014&lng=pt&nrm=iso>. acessado em 24 fev. 2010

RIGO, RS. RIGO, L. HONER, MR. Aspectos clínicos e laboratoriais na leishmaniose visceral americana. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, v.31, n.1, p. 48-54, 2009.

RIGO, RS. RIGO, L. HONER, MR. Alteração na função renal e pancreatite efeitos adversos do tratamento da leishmaniose visceral. *Arquivos de Ciências da Saúde*, v.15, n.3, p. 139-41, 2008.

QUEIROZ, MJA. ALVES, JGB. CORREIA, JB. Leishmaniose visceral: características clínico-epidemiológicas em crianças de área endêmica. *Jornal de Pediatria*, v.80, n.2, p.141-146, 2004.

ROZENFELD, S. Farmacovigilância: elementos para discussão e perspectivas. *Cadernos de saúde pública*, v.14, n.2, p.237-250, 1998.

ROZENFELD, S. Agravos provocados por medicamentos em hospitais do Estado do Rio de Janeiro. *Revista de Saúde Pública*, 2007.

SAAD, ED. et al. Critérios comuns de toxicidade do Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos. *Revista brasileira de cancerologia*, v. 48, n.1, p.63-96, 2002.

SALGADO FILHO, N. FERREIRA, TMAF. COSTA, JML. Involvement of the renal function in patients with visceral leishmaniasis (kala-azar). *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v.36, n.2, p. 217-221, 2003.

SANTOS, JS. Proposta Do CFF para a estruturação da assistência farmacêutica no país. Conselho Federal de Farmácia, Brasília, 2007.

SANTOS, M.A. et al. Predictors of an unsatisfactory response to pentavalent antimony in the treatment of American visceral leishmaniasis. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v.35, n.6, p. 629-633, 2002.

SILVA, E. S. et al. Visceral leishmaniasis in the Metropolitan Region of Belo Horizonte, State of Minas Gerais, Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, v.96, n. 3, p. 285-291, 2001.

SOARES-BEZERRA, RJ. LEON, L. GENESTRA, M. Recentes avanços da quimioterapia das leishmanioses: moléculas intracelulares como alvo de fármacos. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 40, n.2, p.139-149, 2004.

TAVARES, J. OUAISSIA. CORDEIRO DA SILVA, A. Therapy and Further Development of Anti-Leishmanial Drugs. *Current Drug Therapy*, v.3, n.3, 2008, p.185-190.

ZANINI, AC. CARVALHO, MF. Definições, conceitos e aspectos operacionais utilizados em farmacovigilância. *Revista brasileira de ciências farmacêuticas*, v. 37, n 3,p 215-224, 2003.

ZUMLA, A. Drugs for neglected diseases. *The Lancet Infectious Diseases*. V.2, p.393, 2002.

9- ANEXOS

ANEXO B - FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS - VERSO

REAÇÃO ADVERSA (1) SIM (2) NÃO										
DISTÚRBIOS METABÓLICOS, NUTRICIONAIS E HIDROELETROLÍTICOS										
(1) ACIDOSE	(2) ALTERAÇÕES ENZIMAS HEPÁTICAS	(3) ALTERAÇÕES DAS ENZIMAS PANCREÁTICAS			(4) ALTERAÇÕES DAS ENZIMAS RENAIS		(5) BILIRRUBINEMIA	(6) HIPOCALEMIA		
(7) HIPERCALÊMIA	(8) HIPERCALCEMIA	(9) HIPOCALCEMIA			(10) HIPOMAGNESEMIA		(11) HIPONATREMIA			
PELE E ANEXOS										
(12) ERUPÇÃO			(13) PRURIDO			(14) RASH				
SISTEMA CARDIOVASCULAR										
(15) ARRITMIA	(16) BRADICARDIA	(17) CHOQUE	(18) FIBRILAÇÃO VENTRICULAR		(19) HIPOTENSÃO	(20) HIPERTENSÃO	(21) PCR	(22) TAQUICARDIA		
SISTEMA DIGESTIVO										
(23) ANOREXIA	(24) NAUSEA	(25) VÔMITO	(26) DIARRÉIA	(27) DISPEPSIA	(28) DOR EPIGÁSTRICA	(29) HEMORRAGIA	(30) ICTERICIA	(31) MELENA		
SISTEMA HEMATOLÓGICO E LINFÁTICO										
(32) ANEMIA		(33) AGRANULOCITOSE	(34) EOSINOFILIA	(35) LEUCOCITOSE	(36) LEUCOPENIA	(37) TROMBOCITOPENIA				
SISTEMA MÚSCULO ESQUELÉTICO										
(38) ARTRALGIA			(39) DOR		(40) MIALGIA					
SISTEMA NERVOSO										
(41) CEFALÉIA	(42) ENCEFALOPATIA	(43) ENXAQUECA	(44) PERDA DE AUDIÇÃO		(45) NEUROPATIA PERIFÉRICA	(46) TURVAÇÃO VISUAL	(47) VERTIGEM	(48) ZUMBIDO		
SISTEMA RESPIRATÓRIO										
(49) BRONCOESPASMO	(50) BRONQUITE	(51) DISPNEIA	(52) DISTÚRPIO RESPIRATÓRIO		(53) EDEMA	(54) FALÊNCIA RESPIRATORIA	(55) PNEUMONIA	(56) PNEUMONITE		
SISTEMA UROGENITAL										
(57) ANÚRIA		(58) AZOTEMIA	(59) INSUFICIÊNCIA RENAL		(60) NEFROCALCINOSE	(61) OLIGÚRIA				
OUTROS										
(62) ANAFILAXIA	(63) CALAFRIOS	(64) CIANOSE	(65) DIPLOPIA	(66) DOR NO LOCAL DA APLICAÇÃO		(67) FLEBITE	(68) HIPERTERMIA	(69) MAL ESTAR GERAL	(70) TREMORES	(71) OUTRO
EVENTO	INÍCIO	TÉRMINO	EVOLUÇÃO	WHO-ART	ALGORITMO DE KARCH & LASAGNA	ALGORITMO DE NARANJO & Col.				
			RECUPERADO (1) NÃO RECUPERADO (2)		(1) Definida (2) Provável (3) Possível (4) Condicional	(1) Definida (2) Provável (3) Possível (4) Condicional				
			RECUPERADO (1) NÃO RECUPERADO (2)		(1) Definida (2) Provável (3) Possível (4) Condicional	(1) Definida (2) Provável (3) Possível (4) Condicional				
			RECUPERADO (1) NÃO RECUPERADO (2)		(1) Definida (2) Provável (3) Possível (4) Condicional	(1) Definida (2) Provável (3) Possível (4) Condicional				
			RECUPERADO (1) NÃO RECUPERADO (2)		(1) Definida (2) Provável (3) Possível (4) Condicional	(1) Definida (2) Provável (3) Possível (4) Condicional				
			RECUPERADO (1) NÃO RECUPERADO (2)		(1) Definida (2) Provável (3) Possível (4) Condicional	(1) Definida (2) Provável (3) Possível (4) Condicional				
			RECUPERADO (1) NÃO RECUPERADO (2)		(1) Definida (2) Provável (3) Possível (4) Condicional	(1) Definida (2) Provável (3) Possível (4) Condicional				
			RECUPERADO (1) NÃO RECUPERADO (2)		(1) Definida (2) Provável (3) Possível (4) Condicional	(1) Definida (2) Provável (3) Possível (4) Condicional				
CONDUTA: (1) MEDICAMENTO SUSPENSO (2) MEDICAMENTO CONTINUADO (3) MODIFICAÇÃO DA DOSE										
EVENTO RELACIONADO À DIETA? (1) S (2) N					AGRAVO DA DOENÇA DE BASE? (1) S (2) N					
REAÇÃO PREVISTA EM BULA? (1) SIM (2) NÃO										
(1) REAÇÃO TIPO A (2) REAÇÃO TIPO B										
(1) NÃO GRAVE (2) MOTIVOU OU PROLONGOU A INTERNAÇÃO (3) ANOMALIAS CONGÊNITAS (4) SEQUELAS (5) GRAVE										
(6) CLINICAMENTE IMPORTANTE										

RESPONSÁVEL PELA INVESTIGAÇÃO
(Assinatura e Carimbo)

ANEXO C - ALGORITMO DE KARCH & LASAGNA

Intervalo adequado entre o uso do medicamento e a reação	não	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim
Reação conhecida	---	não	não	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim
A reação pode ser explicada pelo quadro clínico ou por outro fármaco	---	não	sim	sim	sim	não	não	não	não	não
Suspendeu-se a medicação	---	---	---	---	---	não	sim	sim	sim	sim
Melhorou ao suspender a medicação	---	---	---	---	---	---	não	sim	sim	sim
Houve reexposição	---	---	---	---	---	---	---	Não	sim	sim
Reaparecimento após reexposição	---	---	---	sim	não	---	---	---	não	sim
DEFINIDA										x
PROVÁVEL				x		x		x		
POSSÍVEL					x				x	
CONDICIONAL		x								
NÃO RELACIONADA	x		x				x			

ANEXO D - ALGORITMO DE NARANJO

Questões	Sim	Não	Desconhecido
Existem notificações conclusivas sobre esta reação?	1	0	0
A reação apareceu após a administração do fármaco?	2	-1	0
A reação ocorreu quando aconteceu sua readministração?	1	0	0
Existem causas alternativas (outro fármaco)?	2	-1	0
A reação aparece com a introdução do placebo?	-1	2	0
A concentração plasmática está em nível tóxico?	-1	1	0
A reação aumentou com dose maior ou reduziu com dose menor?	1	0	0
O paciente já experimentou reações semelhantes com a administração de medicamentos do mesmo fármaco?	1	0	0
A reação foi confirmada por qualquer evidência objetiva?	1	0	0

Somatória	Causa
9 ou +	definida
5 a 8	provável
1 a 4	possível
0	duvidosa

**ANEXO E – CLASSIFICAÇÃO DE CAUSALIDADE DE REAÇÕES
ADVERSAS A MEDICAMENTOS**

DEFINIDA	Evento clínico, incluindo anormalidades de exames laboratoriais, ocorrendo em um espaço de tempo plausível em relação à administração do medicamento, e que não pode ser explicado pela doença de base ou por outros medicamentos ou substância química. A resposta da retirada do medicamento deve ser clinicamente plausível. O evento deve ser farmacologicamente ou fenomenologicamente definido, utilizando um procedimento de reintrodução satisfatória, se necessário.
PROVAVEL	Evento clínico, incluindo anormalidades de exames laboratoriais, com um tempo de seqüência razoável da administração do medicamento, com improbabilidade de ser atribuído à doença de base ou por outros medicamentos ou substâncias químicas, e que segue uma resposta clinicamente razoável; após a retirada. A informação de reintrodução não é necessária para completar esta definição
POSSIVEL	Evento clínico, incluindo anormalidades de exames laboratoriais, com um tempo de seqüência razoável da administração do medicamento, mas que poderia, também, ser explicado pela doença de base ou por outros medicamentos ou substâncias químicas A informação sobre a retirada do medicamento pode ser ausente ou não ser claramente conhecida
CONDICIONAL	Evento clínico, incluindo anormalidades de exames laboratoriais, relatados como um evento adverso, sobre o qual é essencial mais dados para uma avaliação apropriada ou os dados adicionais estão sob observação.
NÃO RELACIONADA OU DUVIDOSA	Evento clínico, incluindo anormalidades de exames laboratoriais, com uma relação de tempo com a administração do medicamento que determina uma improvável relação causal, e no qual outros medicamentos, substâncias químicas ou doenças subjacentes fornecem explicações plausíveis.

FONTE: OMS (2002)

ANEXO F – CLASSIFICAÇÃO TOPOGRÁFICA DE RAM

<p>Pele e anexos</p> <p>ERUPÇÃO, PRURIDO, RASH.</p>
<p>Sistema músculo esquelético</p> <p>ARTRALGIA, DOR, MIALGIA.</p>
<p>Sistema Nervoso Central e Periférico</p> <p>CEFALÉIA, ENCEFALOPATIA, ENXAQUECA, PERDA DE AUDIÇÃO, NEUROPATIA PERIFERICA, TURVAÇÃO VISUAL, VERTIGEM, ZUMBIDO.</p>
<p>Trato gastrointestinal</p> <p>ANOREXIA, NAUSEAS, VÔMITOS, DIARREIA, DISPEPSIA, DOR EPIGÁSTRICA, HEMORRAGIA, ICTERÍCIA, MELENA.</p>
<p>Metabolismo e Nutrição</p> <p>ACIDOSE, ALTERAÇÕES DE ENZIMAS HEPÁTICAS, ALTERAÇÕES DAS ENZIMAS PANCREÁTICAS, ALTERAÇÕES DAS ENZIMAS RENAIAS, BILIRRUBINEMIA, HIPOCALEMIA, HIPERCALEMIA, HIPERCALCEMIA, HIPOCALCEMIA, HIPOMAGNESEMIA, HIPONATREMIA.</p>
<p>Sistema cardiovascular</p> <p>ARRITMIA, BRADICARDIA, CHOQUE, FIBRILAÇÃO VENTRICULAR, HIPOTENSÃO, HIPERTENSÃO, PARADA CARDIORRESPIRATÓRIA, TAQUICARDIA.</p>
<p>Sistema respiratório</p> <p>BRONCOESPASMO, BRONQUITE, DISPNEIA, DISTURBIO RESPIRATÓRIO, EDEMA, FALÊNCIA RESPIRATORIA, PNEUMONIA, PNEUMONITE.</p>
<p>Sistema Hematológico e Linfático</p> <p>ANEMIA, AGRANULOCITOSE, EOSINOFILIA, LEUCOCITOSE, LEUCOPENIA, TROMBOCITOPENIA.</p>
<p>Sistema urogenital</p> <p>ANÚRIA, AZOTEMIA, INSUFICIÊNCIA RENAL, NEFROCALCINOSE, OLIGURIA,</p>
<p>Demais desordens</p> <p>ANAFILAXIA, CALAFRIOS, CIANOSE, DIPLOPIA, DOR NO LOCAL DA APLICAÇÃO, FLEBITE, HIPERTERMIA, MAL ESTAR GERAL, TREMORES.</p>

FONTE: OMS, 2004

ANEXO G - TERMO DE COMPROMISSO E CONFIDENCIALIDADE PARA UTILIZAÇÃO DE DADOS

PROJETO: ESTUDO DE UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS NA TERAPÊUTICA ESPECÍFICA DA LEISHMANIOSE VISCERAL EM AMBIENTE HOSPITALAR COM ÊNFASE EM SEUS EVENTOS ADVERSOS

PESQUISADOR: JORGE YUICHI TAKATA SILVA

O pesquisador do presente projeto de pesquisa, solicita dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e que seja substituído por este Termo de Compromisso e Confidencialidade, onde se compromete a manter o sigilo dos dados coletados em prontuários e base de dados referentes a pacientes atendidos no Hospital João de Barros Barreto, obedecendo ao disposto na resolução 196/96, do Conselho Nacional de Saúde, sendo estas informações utilizadas exclusivamente com finalidade científica, preservando-se integralmente o anonimato dos pacientes.

Jorge Yuichi Takata Silva

Pesquisador principal

ANEXO H – APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO DE BARROS BARRETO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP



TERMO DE APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário João de Barros Barreto da Universidade Federal do Pará analisou o projeto de pesquisa intitulado **“Farmacovigilância na terapêutica específica da Leishmaniose Visceral em ambiente hospitalar”**, protocolo nº2754/10, sob a responsabilidade do pesquisador Jorge Yuichi Takata Silva, orientação da *Profa. Dra. Rita Catarina Medeiros*, obtendo **APROVAÇÃO** na reunião do dia 07.12.10, por estar de acordo com a Resolução nº196/96 e suas complementares do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde do Brasil.

Recomendamos a coordenação que mantenha atualizados todos os documentos pertinentes ao projeto.

Deverá ser encaminhado relatório semestral e, ao final, elaborado um relatório consolidado, incluindo os resultados finais da pesquisa, em prazo máximo de 60 (sessenta) dias, após a finalização da pesquisa.

Situação: *Aprovado*.

Belém, 07 de Dezembro de 2010.

Dr. João Soares Felício
Coord. do Comitê de Ética
em Pesquisa / HUJBB
CRM: 4409

Dr. João Soares Felício

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa / HUJBB/UFPA