

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA
MESTRADO PROFISSIONAL EM FARMACOLOGIA CLÍNICA

PAULO PEDRO DO NASCIMENTO

**TOXICIDADE MEDICAMENTOSA RELACIONADA AO USO DE
DESOXICOLATO DE ANFOTERICINA B**

**FORTALEZA
2010**

PAULO PEDRO DO NASCIMENTO

**TOXICIDADE MEDICAMENTOSA RELACIONADA AO USO DE
DESOXICOLATO DE ANFOTERICINA B**

Dissertação submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Farmacologia Clínica.

Orientadora: Prof^a. Dra. Silvânia Maria Mendes de Vasconcelos

**FORTALEZA
2010**

N197t Nascimento, Paulo Pedro do
Toxicidade medicamentosa relacionada ao uso de desoxicolato de Anfotericina B./ Paulo Pedro do Nascimento. – Fortaleza, 2010.
80f.; il.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Silvânia Maria Mendes de Vasconcelos.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Farmacologia.

1. Anfotericina B. 2. Leishmaniose visceral. 3. Toxicidade de drogas. 4. Sistemas de notificação de reações adversas a medicamentos. I. Vasconcelos, Silvânia Maria Mendes de (Orient.) II. Título.

CDD: 615.329

PAULO PEDRO DO NASCIMENTO

**TOXICIDADE MEDICAMENTOSA RELACIONADA AO USO DE
DESOXICOLATO DE ANFOTERICINA B**

Dissertação submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Farmacologia Clínica.

Dissertação aprovada em 04 de Novembro de 2010.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dra. Silvânia Maria Mendes de Vasconcelos (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará

Prof^a. Dra. Dorcas Lamounier Costa
Universidade Federal do Piauí

Prof. Dr. Vagnaldo Fchine Jamaru
Universidade Federal do Ceará

“Dedico este trabalho a meus pais Pedro Manoel e Maria Antônia, verdadeiros alicerces da minha vida, a meus irmãos presentes e ausentes, pelo incentivo e confiança que em mim depositam, a minha esposa, Rianny, que acredita e apóia tudo o que faço e faz valer à pena tudo que realizo.”

AGRADECIMENTOS

Agradeço, especialmente, àqueles que tornaram possível à realização deste trabalho:

À minha orientadora professora Dra. Silvânia Maria Mendes de Vasconcelos da Universidade Federal do Ceará, pelo incentivo, pela grandeza dos conhecimentos a mim transferidos de forma segura, eficiente e compromissada;

À minha co-orientadora professora Dra. Dorcas Lamounier Costa da Universidade Federal do Piauí, pela sua enorme paciência, dedicação, amor para com o estudo e a ciência, pela incondicional disponibilidade e pelas maravilhosas orientações neste trabalho.

Ao Dr. Carlos Henrique Nery Costa da Universidade Federal do Piauí pelo incentivo e, sobretudo, pelo apoio durante todo o curso do Mestrado.

Ao professor Vagnaldo Fachine Jamacaru da Universidade Federal do Ceará pela inestimável contribuição e apoio durante o todo o curso.

A Fabrício Pires de Moura do Amaral, Elna Joelane Lopes da Silva do Amaral, Patrícia de Moura Lopes, André Luís Bezerra de Menezes e Alysson Kenned de Freitas Mesquita, pela contribuição no desenvolvimento desta pesquisa;

À minha amada esposa, Rianny Maria Barros Lopes, pelo amor, incentivo, dedicação, inteligência, pelo companheirismo e cumplicidade nos momentos difíceis, virtudes que proporcionaram o diferencial nos momentos em que este curso precisou;

Aos meus pais pelo amor incondicional, incentivo, ajuda e confiança.

Aos meus irmãos Antônio, Raimunda, Arlindo, Neusa, Maria, José, Ivani e Balbina pelos momentos de alegria e força durante o curso;

Aos amigos e funcionários da Farmácia do Instituto de Doenças Tropicais Natan Portella, que sempre me apoiaram na busca desta conquista;

Aos colegas de Mestrado, pelo companheirismo e pelos momentos de alegria que passamos juntos;

Aos funcionários da Unidade de Farmacologia Clínica - UNIFAC, pela receptividade, alegria, disponibilidade e cumplicidade durante nosso convívio;

Às funcionárias da Biblioteca da UFC Norma e Rosane, pela revisão das Referências Bibliográficas;

Ao meu amigo Paulo Fernando Moreira de Alencar pela força e incentivo durante as minhas ausências do trabalho, nos módulos do mestrado.

À professora Dra Maria Elisabete Amaral de Moraes do Instituto Claude Bernard, pelo apoio, orientação, acolhimento e pelos bons conselhos em todas as etapas deste trabalho.

“Ao conhecimento dos homens pertence à virtude dos medicamentos e o Altíssimo lhes deu ciência para ser por eles honrado em suas maravilhas. Desse modo, o farmacêutico promove a cura e mitiga a dor, faz perfumes e compõe unguentos agradáveis e o seu trabalho não terá fim.”

(Eclesiástico 38: 4-7)

RESUMO

A Anfotericina B Desoxicolato (ANB-D) é uma droga que possui a capacidade de produzir muitos efeitos adversos. É uma substância fungicida de escolha no tratamento da maioria das micoses sistêmicas e uma alternativa importante para o tratamento da leishmaniose visceral. O Instituto de Doenças Tropicais Natan Portela é o único hospital de referência para o tratamento de doenças infecciosas e parasitárias no Estado do Piauí. Participa da Rede Sentinela da ANVISA, e através do Sistema de Farmacovigilância, monitora o uso dos fármacos notificando qualquer reação adversa a medicamentos (RAM). Partindo desse pressuposto, realizou-se este estudo, observacional, retrospectivo e quantitativo, a partir do qual foram analisados os prontuários de todos os pacientes que utilizaram o fármaco no período de janeiro a março de 2009, um total de 60 pacientes, considerando sempre as reações adversas a medicamentos, as queixas técnicas e as interações medicamentosas do fármaco com outros medicamentos presentes nas prescrições médicas. A análise estatística foi realizada pelo programa Stata/SE[®] 10.0 for Windows (*College Station, Texas, USA*). Entre os pacientes analisados no presente estudo, 63,3% eram do sexo masculino. A faixa etária com maior número de pacientes foi a de “41 ou mais anos” com 36%. A patologia presente na grande parte dos pacientes em uso de ANB-D foi a Leishmaniose visceral com 75,0%. 93,3% dos pacientes analisados apresentaram RAMs e 11,7% dos pacientes foram a óbitos, os quais apresentaram uma média de 5,6 RAMs/paciente. Evidenciou-se o maior número de RAMs no grupo etário de “21 à 40 anos”. 6,0 RAMs/paciente foi o número médio observado nos pacientes que não receberam a pré-medicação. Dentre as RAMs com maior frequência estiveram: febre (76,7%), calafrios (45,0%), vômitos (40,0%), tosse (27,0%) e cefaléia (25,0%). Observou-se que em um total de 221 RAMs, houve predominância de RAMs de gravidade moderada (57%). Visualizou-se que não houve interação medicamentosa dos medicamentos prescritos quando utilizados em associação à ANB-D. A maior letalidade ocorreu em pacientes com idade de 21 a 40 anos. Pacientes com AIDS tinham idade entre 21 e 40 anos principalmente. Conclui-se, portanto, que são muitas as RAMs provocadas pela ANB-D. Informações incompletas/ou ausentes sobre RAMs registradas nos prontuários mostrou que pode existir subnotificação dessas reações. Dentre os grupos etários, os que mais sofrem com o aparecimento dessas reações são adultos jovens (entre 21 e 40 anos). Acredita-se que, a maior frequência de RAMs nos pacientes que vieram a óbito pode ter contribuído para o agravamento do quadro clínico dos mesmos. Pacientes com AIDS tinham idade entre 21 e 40 anos principalmente, esta doença pode ter sido a razão da maior letalidade.

Palavras chaves: Anfotericina B, Leishmaniose visceral, Toxicidade de drogas, Sistemas de notificação de reações adversas a medicamentos.

ABSTRACT

Amphotericin B Desoxicolate (AmB-D) is a drug that possesses the capacity to produce many adverse effects. It is a fungicide substance of choice in the treatment of the majority of the systemic mycosis and an important alternative for the treatment of visceral leishmaniasis. The institute of tropical diseases Natan Portela is the only hospital of reference for the treatment of parasite and infectious diseases in the state of Piauí. Participate of the sentinel web ANVISA, and through the farmacovigilance system, monitors the use of drugs notifying any adverse reaction to drugs. This observing, retrospective and quantitative study, was carried out in which the records of all the patients Who used the drug between January and March 2009, a total of 60 patients were analyzed, considering at all times adverse reactions to drugs, the technical complaints and the interactions of the drug with other drugs present in the medical prescription. The statistic analysis was carried out by the program Stata/SE® 10.0 for Windows (College Station, Texas, USA). Among the patients analyzed in the present study, 63,3% were male. The age group with greater number of patients was "41 or over" with 36%. The presnet pathology in most patients using AmB-D was visceral Leishmaniasis with 75,0%. 93,3% of the patients analyzed presented RAMs and 11,7% of the patients passed away. These patients presented an average of 5,6 RAMs/pacient. It was evident the greater number of RAMs in the age group from "21 to 40 years". 6,0 RAMs/pacient was the average number observed in the patients Who did not receive pre-medication. Among the RAMs with greater frequency were: fever (76,7%), chills (45,0%), vomit (40,0%), cough (27,0%) and headache (25,0%). It was observed that in a total of 221 RAMs, there was the predominance of RAMs of moderate seriousness (57%). It was observed that there was no drug interaction of the prescribed drugs when administered in association with AmB-D. The greater lethality happened in patients with age between 21 and 40 years. Patients with AIDS were aged between 21 and 40 years, mainly. It was concluded, therefore, that there are many RAMs caused by AmB-D. Incomplete or absent Information about RAMs registered in the records have shown that there may exist sub-notifications of these reactions. Among the age groups, the ones who suffers most with the appearing of these reactions are Young adults (between 21 and 40 years). It is believed that, the greater frequency of RAMs in the patients who passed away could have contributed for the worsening the clinical picture of these patients. Patients with AIDS were aged between 21 and 40 years mainly, this could have been the reason of greater lethality.

Keywords: Amphotericin B, Adverse drug reaction reporting systems, Drug Toxicity, Leishmaniasis visceral.

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1 - Estrutura química da Anfotericina B.....	17
Figura 2 - Localização dos Hospitais Sentinela no Brasil.....	35
Figura 3 - Caracterização dos pacientes em uso de Anfotericina B quanto ao sexo.....	43
Figura 4 - Perfil etário (em anos) dos pacientes tratados com Anfotericina B.....	44
Figura 5 - Perfil patológico dos usuários de Anfotericina B.....	45
Figura 6 - Presença de reação adversa em pacientes tratados com Anfotericina B no IDTNP. Teresina, Piauí, 2010.....	46
Figura 7 - Percentual de óbitos dos pacientes em uso de Anfotericina B.....	47
Figura 8 - Número médio de reações adversas à Anfotericina B nos pacientes que vieram a óbito e nos que tiveram alta melhorado.....	48
Figura 9 - Número médio de reações adversas à Anfotericina B nos pacientes que vieram a óbito e que receberam a pré-medicação.....	49
Figura 10 - Número médio de reações adversas à Anfotericina B por faixa Etária.....	50
Figura 11 - Percentual das reações adversas observadas em pacientes que fizeram uso de Anfotericina B.....	51
Tabela 1 - Classificação das Reações Adversas à Anfotericina quanto à gravidade(OMS, 2002).....	52
Tabela 2 - Ocorrência de óbito por grupo etário de pacientes que fizeram uso de Anfotericina B Desoxicolato.....	53
Tabela 3 - Presença da AIDS por grupo etário de pacientes que fizeram uso de Anfotericina B Desoxicolato.....	54

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AnB	Anfotericina B
AnB-CL	Anfotericina B Complexo Lipídico
AnB-CD	Anfotericina B Dispersão Coloidal
AnB-D	Anfotericina B Desoxicolato
AnB-L	Anfotericina B Lipossomal
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CCIH	Comissão de Controle de Infecção Hospitalar
CNMM	Centro Nacional de Monitorização de Medicamento
COMEPE	Comitê de Ética em Pesquisa
CRF	Conselho Regional de Farmácia
EA	Eventos Adversos
EMEA	<i>European Agency for the Evaluation of Medicinal Products</i>
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
IDTNP	Instituto de Doenças Tropicais Natan Portella
LV	Leishmaniose Visceral
MS	Ministério da Saúde
NOTIVISA	Notificação em Vigilância Sanitária
NUVIG	Núcleo de Gestão do Sistema Nacional de Notificações e Investigação em Vigilância Sanitária
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
RAM	Reação Adversa a Medicamento
SAME	Serviço de Arquivo Médico e de estatístico
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
UFARM	Unidade de Farmacovigilância
UFC	Universidade Federal do Ceará
UFPI	Universidade Federal do Piauí
URM	Uso Racional de Medicamentos
VISA	Vigilância Sanitária
V.O.	Via Oral

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	REFERENCIAL TEÓRICO	16
2.1	Anfotericina B	16
2.1.1	Histórico.....	16
2.1.2	Estrutura Química.....	17
2.1.3	Apresentações Farmacêuticas.....	18
2.1.4	Mecanismos de ação.....	19
2.1.5	Resistência fúngicas.....	20
2.1.6	Farmacocinética da Anfotericina B.....	20
2.1.7	Usos terapêuticos da Anfotericina B.....	21
2.1.8	Efeitos adversos provocados pela Anfotericina B.....	23
2.1.9	Interações Medicamentosas.....	25
2.1.10	Disponibilidade da droga Pelo Ministério da Saúde.....	28
2.2	Vigilância e Farmacovigilância	28
2.2.1	Estudos Clínicos.....	29
2.2.2	Histórico da Farmacovigilância no mundo e no Brasil.....	32
2.2.3	A Farmacovigilância atual no Brasil.....	33
3	JUSTIFICATIVA	37
4	OBJETIVOS	38
4.1	Geral.....	38
4.2	Específicos.....	38
5	MÉTODO	39
5.1	Desenho do Estudo.....	39
5.2	Seleção da Amostra.....	39
5.3	Análise Estatística.....	40
5.4	Critérios de Inclusão e exclusão.....	41
6	RESULTADOS	42
7	DISCUSSÃO	55
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS	61
9	CONCLUSÃO	62
	REFERÊNCIAS	63
	ANEXOS	71
	ANEXO A: Fluxo dos procedimentos de enfermagem e de farmacovigilância do Instituto de Doenças Tropicais Natan Portella	72

ANEXO B: Fluxo dos procedimentos médicos de farmacovigilância do Instituto de Doenças Tropicais Natan Portella.....	73
ANEXO C: Fluxo de procedimentos da farmácia hospitalar e de farmacovigilância do Instituto de Doenças Tropicais Natan Portella.....	74
ANEXO D: Fluxo integrado das ações de farmacovigilância do Instituto de Doenças Tropicais Natan Portella.....	75
ANEXO E: Boletim De Notificação De Reações Adversas e Queixas Técnicas (ANVISA).....	76
ANEXO F: Justificativa ao CEP-UFC/CE pela não-apresentação do Termo De Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE.....	77
ANEXO G: Termo De Aquiescência Do Instituto de Doenças Tropicais Natan Portella autorizando a realização do estudo.....	78
ANEXO H: Termo de ciência do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará autorizando a realização do estudo.....	79

1 INTRODUÇÃO

Os medicamentos tornaram-se uma importante ferramenta terapêutica no tratamento e profilaxia de muitas enfermidades, responsáveis pela melhora da qualidade de vida das pessoas. Contudo, mesmo sendo utilizados de forma racional, pode provocar o aparecimento de alguns eventos indesejáveis no decorrer do tratamento (RIGO; PAULA, 2005).

O impacto do uso de medicamentos em uma sociedade tem várias facetas. Por um lado, os medicamentos podem aumentar a expectativa de vida, erradicar certas doenças, trazer benefícios sociais e econômicos. Por outro, podem aumentar os custos da atenção à saúde, quando utilizados inadequadamente, e/ou levar à ocorrência de reações adversas a medicamentos (RAMs) (PFAFFENBACH *et al.*, 2002).

O conceito de medicamento como agente de cura não é novo, já era associado ao seu potencial de dano pelas civilizações arcaicas da Mesopotâmia e Egito. O termo *shêrtu*, que aparece nos manuscritos da época, tem significado simultâneo de doença, pecado ou castigo divino. Somente através de uma operação de catarse, em que era atribuído um conteúdo mágico ao medicamento, o indivíduo alcançaria a purificação de seus pecados e o restabelecimento da saúde por intervenção dos deuses (KAWANO *et al.*, 2006).

Os registros das RAMs e suas correlações com erros de medicamentos são tão antigos quanto a história da medicina. O Código de Hamurabi (Babilônia 2.200 a. C.) dizia que se um médico causasse a morte de um paciente perderia as mãos. Hipócrates (570 – 460 a. C) preconizava “não causem dano”. Já Galeno (131 – 201 d.C.) advertia contra os perigos de uma prescrição mal escrita e obscura. No início da década de 60, um fato marcante ocorreu: milhares de crianças nasceram com malformação congênita devido à utilização da talidomida (ROZENFELD, 1998). Esse episódio é considerado um marco para a sociedade científica e autoridades reguladoras de mercado, tendo em vista que após esse acontecimento a Organização Mundial de Saúde (OMS) deu início a programas de detecção de RAMs causadas por medicamentos (OPAS, 2005).

Sintetizada em 1953 e introduzida na prática clínica em 1957 como hipnótica e sedativa, a talidomida foi considerada extremamente segura em doses

excessivas, e ainda recomendada especificamente para o uso na gravidez (RANGel *et al.*, 2007). O fármaco, a princípio, não representou perigo ou indicou qualquer sinal de toxicidade aos seus usuários. Pelo contrário, apenas fomentava um comércio altamente lucrativo e promissor que se visualizava para o mercado farmacêutico naqueles anos.

Entretanto, o medicamento mais seguro da época, considerado a jóia da indústria farmacêutica alemã começou a perder sua hegemonia quando surgiram os primeiros relatos de casos de nascimentos de crianças com malformações congênitas. Em 1961, Lenz e Mcbrige elucidaram o fenômeno através da correlação direta entre uso da talidomida (BERMUDEZ, 1998; ROZENFELD, 1998) e o nascimento de bebês com focomelia, braços e pernas em forma de nadadeiras de focas. O episódio ficou conhecido como a tragédia da talidomida, marcando o início de uma nova era, caracterizada pelo lançamento de estratégias mais inteligentes, favorecendo a diversificação e expansão dos mecanismos de regulamentação e monitoramento do desenvolvimento de novas drogas (SERVALHO, 2000).

Segundo Strom (1991), “a história da regulação dos medicamentos corre paralelamente à história dos maiores desastres envolvendo RAMs”. Decerto, após o acontecimento, ampliaram-se os esforços a fim de se melhorar a segurança na utilização dos fármacos. Nesse contexto, em 1962, nos Estados Unidos da América, foi aprovada a emenda Kefauver-Harris, ampliando-se o poder do *Food and Drug Administration* (FDA). Esse órgão, segundo Rozenfeld (1998), passou a exigir dos laboratórios fabricantes um grande arsenal de estudos pré-clínicos farmacológicos e toxicológicos e estudos clínicos bem controlados.

Com o intuito de evitar novos desastres, a OMS, através da 16ª Assembléia Mundial de Saúde (1963) adotou a resolução (WHA) 16.36, que reafirmou a necessidade de ações imediatas em relação à rápida disseminação de informações sobre RAMs. Esse fato conduziu à criação de um Projeto de Pesquisa Piloto para a Monitorização Internacional de Medicamentos e para a identificação prévia de efeitos adversos a fármacos (OPAS, 2005).

Com base nesse princípio, de acordo com Coelho, Arrais e Gomes (1999), governos e autoridades reguladoras criaram serviços de coleta sistemática de RAM, dando origem ao que se conhece atualmente como farmacovigilância. Em 2002, a OMS ampliou o conceito de farmacovigilância como sendo a ciência relativa à

detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados a medicamentos.

A OMS (OPAS, 2005) define RAM como “qualquer efeito prejudicial ou indesejável, não intencional, que aparece após a administração de um medicamento em doses normalmente utilizadas no homem para a profilaxia, o diagnóstico e o tratamento de uma doença”. Esta definição está incluída no conceito de eventos adversos (EA).

Embora sejam formulados para prevenir, aliviar e curar enfermidades, os medicamentos podem produzir efeitos indesejáveis, maléficos e danosos. Essa dualidade, às vezes trágica, é significativa para a saúde pública e torna a farmacovigilância atividade indispensável à regulação sanitária em qualquer país. Cabe destacar que a farmacovigilância protege as populações contra os danos causados por produtos comercializados, por meio da identificação precoce do risco e intervenção oportuna (ANVISA, 2009).

Dentre os objetivos mais importantes da farmacovigilância estão: a) Detecção de RAMs desconhecidas e interações medicamentosas; b) Detecção do aumento da frequência das RAMs conhecidas; c) Identificação dos fatores de risco e os possíveis mecanismos de desenvolvimento de RAMs; d) Estimação dos aspectos quantitativos de análise benefício/risco e disseminação da informação necessária para promover a prescrição e regulação dos fármacos, que em conjunto, tem como metas: Uso racional e seguro de medicamentos; Gerenciamento, comunicação dos riscos e benefícios dos fármacos no mercado e Educação e informação aos pacientes (OMS, 2002).

Dentre os vários medicamentos que podem causar benefícios e prejuízos, podem ser citados os antibióticos e antifúngicos. Em relação aos antifúngicos, pode-se mencionar a AnB, droga que possui a capacidade de produzir muitos efeitos adversos, razão pela qual constitui objeto deste estudo.

2 REFERENCIAL TEÓRICO:

2.1 Anfotericina B

2.1.1 Histórico

A AnB é pertencente a uma família de cerca de 200 antibióticos macrolídeos poliênicos, de acordo com Perez (2009), foi descoberta em 1956 por Gold e colaboradores, que estudavam uma cepa de *Streptomyces nodosus*, um actinomiceto anaeróbico obtido no vale do rio Orinoco, na Venezuela (BENNETT, 2006). Mesmo com a sua toxicidade e a introdução de antifúngicos azólicos sistêmicos na década de 1980, a potência, o espectro de ação e os quase 50 anos de experiência clínica asseguram sua efetividade, tanto para o tratamento das infecções fúngicas quanto para a profilaxia fúngica sistêmica em pacientes neutropênicos (GERBAUD *et al.*, 2003; FILLIPIN, 2006).

Além das indicações fúngicas, a AnB é uma alternativa importante para o tratamento de pacientes com leishmaniose visceral (LV), conforme destaca Bennett (2006). Deve-se ressaltar que este antibiótico apresenta alta atividade, amplo espectro de ação e rara indução de resistência, ao passo que muitos dos seus efeitos adversos limitam o sucesso da terapia. Ao lado de sua comprovada eficácia, a AnB é uma droga tóxica que requer longo período de hospitalização para sua administração (OLIVEIRA NETO; 1998).

A AnB reduz em 50 a 80% o risco relativo de infecções fúngicas invasivas em pacientes neutropênicos e reduz a taxa de mortalidade global de 23% para 45% (UEHARA *et al.*, 2005). O uso da droga nesses pacientes é, no entanto, limitado pela indução frequente de nefrotoxicidade e pela indução de indesejáveis efeitos colaterais, tais como febre, calafrios e arrepios.

É importante enfatizar que a eficácia dessa substância tem sido julgada a cada medicamento antifúngico novo apresentado aos profissionais de saúde e, por esta razão, numerosas tentativas para reduzir sua nefrotoxicidade específica surgiram nos últimos anos. Adicionalmente, a necessidade de se instituírem

tratamentos agressivos para as micoses sistêmicas invasivas com dosagens necessariamente mais altas motivou o desenvolvimento de diferentes veículos para a administração de AnB (FILIPPIN, 2006).

2.1.2 Estrutura Química

A AnB contém na sua estrutura química 37 átomos de carbono, formando um anel macrocíclico fechado por lactonização; possui uma cadeia de duplas ligações conjugadas não substituídas (heptaeno) e, na porção oposta, uma cadeia poli-hidroxilada com sete grupos hidroxilas livres, o que lhe confere característica anfipática (Figura 1). Em uma das extremidades da molécula, encontra-se um resíduo micosamina (lactona) com um livre, formando uma cadeia lateral. A molécula tem aproximadamente 24 Å de comprimento, ou seja, o equivalente a meia camada de fosfolípido (FILIPPIN, 2006).

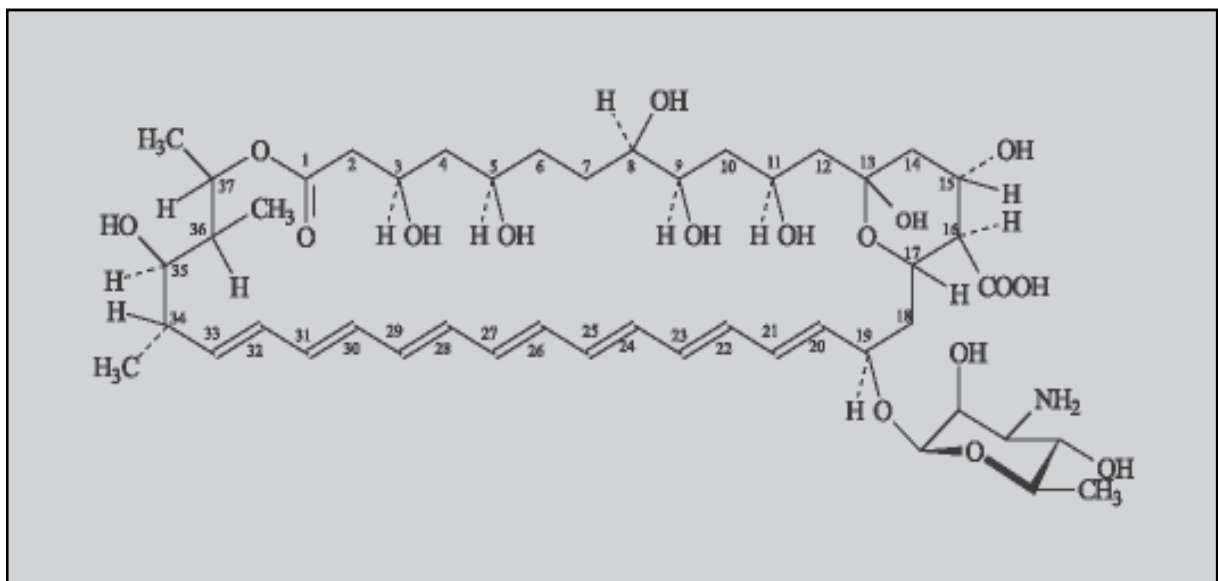


Figura 1 Estrutura química da Anfotericina B
Fonte: Fillipin, 2006

2.1.3 Apresentações Farmacêuticas

A AnB é insolúvel em água, mas foi formulada, para uso terapêutico, uma infusão intravenosa através da formação de um complexo do fármaco com o sal biliar, desoxicolato de sódio, cuja finalidade é solubilizá-la em água e estabilizar a suspensão na forma de micélios. O complexo é comercializado em pó liofilizado que contém 50mg de AnB, 41mg de desoxicolato e uma pequena quantidade de tampão de fosfato sódico, resultando na AnB-D.

A AnB-D forma um colóide com a água, com partículas cujo diâmetro é, em grande parte, inferior a 0,4 μ m (BENNETT, 2006). Devido às suas características anfotérica e a não absorção oral, faz-se necessário a aplicação parenteral com prévia diluição da AnB-D em soro glicosado 5%.

A natureza anfipática da AnB possibilitou o desenvolvimento de formulações lipídicas para infusão intravenosa. Ressalta-se que três dessas formulações de anfotericina são comercializadas nos EUA e já disponibilizadas no mercado farmacêutico brasileiro. A dispersão coloidal de AnB (AnB-CD) contém quantidades aproximadamente equimolares de AnB e sulfato de colesteril. A AnB-CD forma uma solução coloidal quando dispersa em solução aquosa.

Dispõe-se também de uma formulação, a AnB lipossomal (AnB-L), que é uma preparação lipossômica de vesículas unilamelares pequenas, constituídas de fosfatidilcolina hidrogenada de soja, colesterol, diesteroilfosfatidilglicerol e AnB, em razão molar de 2:1: 0,8: 0,4 (FILIPPIN, 2006).

Essa droga é fornecida na forma de pó liofilizado, reconstituído com água estéril para injeção. Os níveis sanguíneos, após infusão intravenosa, são quase equivalentes aos obtidos com a AnB-DC. O acúmulo de AnB no fígado e no baço é maior com essa preparação do que com AnB-DC (BENNETT, 2006). Estudos indicam muito bons resultados na utilização da AnB-L no tratamento de LV (LAGUNA, 1999; MINODIER, 2002; NADAL, 2003).

A terceira formulação lipídica é o complexo lipídico da AnB (AnB-CL), um complexo lipídico com AnB de estrutura multilamelar "*ribbon-like*", constituído de diesteroilfosfatidilcolina e diesteroilfosfatidilglicerol em razão molar de 7:3 com 36 mol% de AnB (Abelcet®, The LiposomeCompany Inc., Princeton, NJ) licenciada no Reino Unido e aprovada pelo FDA em 1995 (FILIPPIN, 2006).

2.1.4 Mecanismos de ação

A anfotericina não é absorvida por via oral e, por isto, é usada apenas por via parenteral combinada com o desoxicolato. Na corrente sanguínea, ela se dissocia do desoxicolato e se liga às proteínas plasmáticas, distribuindo-se posteriormente nos tecidos (FRATTARELLI, 2004). Sua atividade antifúngica depende, pelo menos em parte, de sua ligação a uma porção esterol, basicamente de ergosterol, presente na membrana de fungos sensíveis. Isso gera aumento da permeabilidade da membrana e desencadeia perdas de componentes citoplasmáticos (MARTINEZ, 2006).

Este mecanismo é responsável pela seletividade da droga. A alteração da permeabilidade celular permite, com isso, o escape de pequenos íons e metabólitos, principalmente, íons potássio, levando eventualmente à morte celular (HUANG *et al.*, 2002). Sobre a Leishmania, a ação se faz através de uma toxicidade seletiva por interferência no episterol, precursor do ergosterol na membrana do parasita (BADARÓ, 2005). Adicionalmente, leva a uma lesão oxidativa que resulta em alterações metabólicas prejudiciais à sobrevivência celular. Em menor escala, a AnB liga-se também ao colesterol da membrana das células humanas, alterando-as e provocando efeitos adversos (MARTINEZ, 2006).

A afinidade da AnB por colesterol vem sendo há muito estudada, tanto em modelos celulares como em membranas lipossômicas. Assim, embora a AnB possua maior afinidade por ergosterol, muitos dos efeitos tóxicos que lhe são atribuídos são resultados da sua capacidade em ligar-se ao colesterol e a outros constituintes da membrana celular de mamíferos (MORIBE *et al.*, 1999; HUANG *et al.*, 2002).

A ação de AnB sobre as células do sistema imune merece atenção especial, pois este antifúngico é amplamente empregado na terapia de pacientes imunodeprimidos. Estudos demonstraram que AnB exerce efeitos moduladores interessantes, interferindo em muitas das propriedades de leucócitos, como inibição da quimiotaxia, na produção de anticorpos, nas propriedades funcionais dos leucócitos PMN e diminuição significativa da fagocitose (RACIS *et al.*, 1990).

2.1.5 Resistência fúngica

Do ponto de vista bioquímico, a resistência aos antibióticos poliênicos poderia estar associada ao aumento ou diminuição dos esteróides da membrana, especialmente, ergosterol e seus precursores. Uma segunda possibilidade seria a ocorrência de outras modificações fenotípicas com alterações na síntese de proteínas e enzimas, como por exemplo, a produção de uma enzima capaz de degradar o antifúngico (FILIPPIN, 2006).

Alguns isolados de *Candida lusitanae* mostraram-se relativamente resistentes a AnB. O *Aspergillusterreus* pode ser mais resistente a AnB que outras espécies de *Aspergillus*, embora a resposta imunológica do hospedeiro constitua o fator mais significativo na determinação do desfecho na aspergilose invasiva (STEINBACH *et al.*, 2004).

Os mutantes selecionados *in vitro* para resistência à nistatina ou à AnB substituem o ergosterol por determinados esteróis precursores. O aparecimento raro de resistência significativa a AnB, durante a terapia, não permitiu esclarecer se os mutantes deficientes em ergosterol retêm uma patogenicidade suficiente para sobreviver em tecidos profundos (BENNETT, 2006).

2.1.6 Farmacocinética da Anfotericina B

A aplicação por via intravenosa, em infusão lenta, é necessária para se obter níveis úteis no sangue e tecidos. A dose diária única de 1 mg/kg de peso corporal resulta em concentrações séricas máximas aproximadas de 1 a 2 µg/ml na primeira hora após a infusão, e estima-se a sua meia vida inicial em 24 a 48 horas.

A AnB convencional alcança maiores concentrações no fígado, baço, rins e pulmões. A fração circulante, cerca de 95% da qual se liga a proteínas, colesterol e hemácias, tem seu nível reduzido lentamente, possibilitando que o antibiótico seja ministrado, na fase de consolidação do tratamento, em intervalos de 48 a 72 horas. A

principal via de excreção é a renal, mas há também eliminação por via hepatobiliar, e presume-se que parte da droga seja metabolizada (MARTINEZ, 2006)

A absorção gastrointestinal de todas as formulações de AnB é insignificante. Após a infusão intravenosa picos médios de concentração plasmática variam de 0,5 a 2 µg/mL. Após uma queda inicial rápida, o platô de concentração plasmática é de aproximadamente 0,5 µg/mL. A meia vida de eliminação é de aproximadamente 15 dias, devido à extensa ligação aos tecidos. São poucos os dados farmacocinéticos da AnB em crianças (BENNETT, 2006).

A AnB circulante está altamente ligada (90%) às proteínas plasmáticas, em grande parte à beta-lipoproteína, e é pouco dialisável. As concentrações no líquido cefalorraquidiano raramente excedem a 2,5% daquelas encontradas no plasma ou não são detectáveis. Pequena quantidade de AnB penetra no humor vítreo ou no fluido amniótico normal. Detalhes completos sobre a distribuição tecidual não são conhecidos, entretanto, o fígado parece ser o maior local de armazenagem tecidual (PEREZ, 2009).

Essa droga é excretada de forma lenta pelos rins, sendo que 2 a 5% de uma dose administrada são eliminadas sob a forma biologicamente ativa. Após a suspensão do tratamento, a droga pode ser detectada na urina durante um período de 3 a 4 semanas, devido à sua eliminação lenta. A excreção biliar pode representar uma importante via de eliminação. Importante lembrar que detalhes de outras vias metabólicas não são conhecidos (RANG *et al.*, 2007).

2.1.7 Usos terapêuticos da Anfotericina B

Largamente utilizada nas micoses sistêmicas, a AnB apresenta espectro de ação antifúngica que abrange os agentes etiológicos das principais micoses endêmicas: *Paracoccidioides brasiliensis*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis*, *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* e var. *gattii* e *Sporothrix schenckii*. (MARTINEZ, 2006). A administração intravenosa de AnB constitui a terapia de escolha para a mucormicose e é utilizada para tratamento inicial da meningite criptocócica, da histoplasmose,

rapidamente progressiva, da blastomicose, da coccidioidomicose e da penicilose de marneffeii, bem como para pacientes que não responderam aos agentes azóis e à terapia da aspergilose invasiva, da esporotricose e extracutânea, da fusariosa, alternariose e da tricosporose (BENNETT, 2006).

A AnB-L é frequentemente administrada em indivíduos selecionados com neutropenia profunda, cuja febre não responde a agentes antibacterianos de amplo espectro, administrados durante 5 a 7 dias. A AnB, gerida uma vez por semana, tem sido utilizada para prevenir recidivas em pacientes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), submetidos a tratamento bem sucedido para criptococose, histoplasmoose e LV (BENNETT, 2006).

De acordo com a ANVISA (2010), pode ser administrada em pacientes imunocomprometidos com febre persistente e que não tiveram sucesso na resposta à terapia antibacteriana apropriada.

Principais usos terapêuticos da Anfotericina B Desoxicolato no Instituto de Doenças Tropicais Natan Portella

Solicita-se muito a AnB-D nos tratamentos de pacientes com meningite fúngica, paracoccidioidomicose e leishmaniose atendidos no Instituto de Doenças Tropicais Natan Portella (IDTNP). Pacientes, geralmente graves, e às vezes, portadores de outras síndromes ou doenças que os debilitam em demasia como a AIDS, toxoplasmose, tuberculose, pneumonia, etc.

Dentre as doenças citadas, a leishmaniose é causada pelos parasitas do gênero *Leishmania*, a qual apresenta três formas de manifestação – a visceral, que invade os órgãos internos; a cutânea, que se expressa na pele; e a mucocutânea, que contamina as mucosas e a pele. No Brasil, encontramos esses três tipos da enfermidade, que é transmitida pelas fêmeas de *Phlebotomus* na Europa e *Lutzomyia* na América. O mosquito, no Brasil, é chamado de mosquito-palha ou birigui, conforme enfatiza Santana (2009). O mosquito infecta cães, lobos, roedores silvestres, além dos seres humanos.

A AnB-D, antibiótico de reconhecida ação leishmanicida, é a droga de segunda escolha, empregada quando não se obtém resposta ao tratamento com

antimonial ou na impossibilidade de seu uso É considerada mais eficaz que os antimoniais (1ª escolha) no tratamento das lesões mucosas. A dose inicial de 0,5 mg/kg/dia pode ser aumentada gradativamente, conforme a tolerância do paciente, até 1 mg/kg/dia, respeitando-se o limite máximo de 50mg (1 frasco) por aplicação.

Embora não testados, para prevenção dos episódios de flebite, algumas prescrições médicas apresentam a presença de 100mg de hidrocortisona e 500mg de Acido Acetilsalicílico como pré-medicação para a diminuição dos efeitos adversos. A cardio e nefrotoxicidade, além do uso endovenoso, impedem seu uso fora do ambiente hospitalar (GONTIJO, 2003).

Os pacientes atendidos no IDTNP com paracoccidioidomicose tem a AnB-D, droga eficaz para o tratamento. A terapêutica de manutenção é realizada por tempo prolongado, até que se obtenham critérios de cura, buscando reduzir o risco de recorrência da doença. Devido ser nefrotóxica e apresentar muitos outros efeitos colaterais, o emprego dos derivados azólicos como cetoconazol, fluconazol e itraconazol também podem ser utilizados a critério médico (PALMEIRO, 2005).

2.1.8 Efeitos adversos provocados pela Anfotericina B

A AnB produz frequentes efeitos adversos, quer relacionados à infusão quer tardios, por toxicidade celular e tecidual (MacGREGOR, 1978). As RAMs imediatas à infusão decorrem da liberação de interleucinas e prostaglandinas, manifestando-se como febre, calafrios, hipertensão arterial, náuseas, vômitos, taquipnéia, etc. A intensidade dessas RAMs imediatas varia conforme o paciente e diminui com a progressão do tratamento (MARTINEZ, 2006).

Destaca-se que a AnB é o medicamento leishmanicida mais potente disponível comercialmente, cujas principais RAMs estão relacionadas à toxicidade tecidual e celular (BRASIL, 2006). Alterações cardiovasculares como hipotensão, hipertensão e arritmia cardíaca foram observadas com menor frequência (WALSH *et al.*, 1999; MORA-DUARTE *et al.*, 2002). Hipocalemia, hipernatremia, diurese aumentada (GERBAUD *et al.*, 2003), hipomagnesemia, disfunção renal e efeitos

tóxicos sobre a medula óssea (anemia, leucopenia e trombocitopenia) estavam associados com administrações repetidas (SCHÖFFSKI *et al.*, 1998).

Durante o curso do tratamento com AnB, a nefrotoxicidade foi constatada através de concentrações séricas elevadas de creatinina (SCHÖFFSKI *et al.*, 1998; WALSH *et al.*, 1999; MORA-DUARTE *et al.*, 2002), muitas vezes até três vezes o limite superior da normalidade (WALSH *et al.*, 1999).

Estudos clínicos nos últimos anos demonstram também alta incidência de nefrotoxicidade. No entanto, os critérios de avaliação, as doses cumulativas e as etiologias das doenças de bases variam bastante nessas pesquisas. Levando-se em conta apenas a filtração glomerular, expressa indiretamente pelo aumento de 1,5 a 2,0 vezes da creatinina sérica, os estudos apontam 25 a 50% de incidência de toxicidade renal. Esses dados experimentais sobre toxicidade renal da AnB permitem apontar a existência de dois mecanismos básicos envolvidos no processo e que podem ter relação estreita. O primeiro é um mecanismo vascular, com disfunção do fluxo sanguíneo renal, e o segundo é resultado de lesão estrutural direta à célula tubular. Da ação conjunta e possivelmente interligada desses dois processos resultam a redução da taxa de filtração glomerular, os distúrbios hidroeletrólíticos e ácido-básicos (SAWAYA; SCHNERMANN, 1995; BOWDEN; WHITE, 2002)

Os efeitos neurotóxicos em pacientes tratados com injeção intravenosa de AnB são raros. Observam-se hipertermia, confusão mental, depressão, delírio, comportamento psicótico, convulsão, tremores, perda de audição, opacidade da visão, dentre outras alterações ocasionadas por degeneração da bainha de mielina (RACIS *et al.*, 1990).

A cardiotoxicidade foi descrita, especialmente, pela indução de arritmia ventricular, secundária a hipocalcemia em pacientes com função renal diminuída, que são suscetíveis a essa alteração eletrólítica (SCHÖFFSKI *et al.*, 1998). Sua ocorrência é rara se o balanço eletrólítico for mantido, mas para a maioria dos pacientes, a manutenção requer suplemento de potássio e magnésio, conforme aponta Fillipin (2006), apesar de alguns autores terem observado a persistência de arritmia após suplementação (SCHÖFFSKI *et al.*, 1998).

2.1.9 Interações Medicamentosas

A interação medicamentosa pode ser definida como a variação do efeito, quantitativa ou qualitativa, de uma droga causado pela administração simultânea ou sequencial de outros medicamentos, como uma erva medicinal, alimentos ou mesmo um agente químico ambiental. As interações podem ter consequências favoráveis ou desfavoráveis ao paciente, sendo que esta última é a mais importante do ponto de vista clínico (BRUNTON *et al.*, 2006).

O interesse por estudos sobre interações medicamentosas aumentou nos últimos anos, e em parte, foi responsável pela retirada de alguns medicamentos do mercado. Além disso, permitiu uma melhor compreensão sobre os mecanismos de produção dos medicamentos pelas indústrias farmacêuticas. O número de publicações nesse contexto se multiplicou devido ao fato de os médicos terem a necessidade de informações mais claras relacionadas a essas interações e reações (MORALES-OLIVAS, 2006).

É importante fazer a distinção entre a interação potencial, aquela que pode ocorrer por características farmacológicas de drogas administradas conjuntamente, e interação clinicamente relevante, que segundo a Agência Européia de Medicamentos, é a que ocorre entre dois fármacos utilizados frequentemente e requer a modificação da dosagem de um destes ou de outra intervenção médica (EAEMP, 1997).

Cabe também destacar que pacientes podem reagir de formas diferentes à mesma combinação de medicamentos. As circunstâncias relacionadas ao tratamento e às características, incluindo a genética do paciente, condicionam que essas reações apareçam ou não. Embora muitas destas se refiram a casos individuais sobre a idiossincrasia do paciente, existem poucos medicamentos cuja associação deve ser evitada devido ao seu alto risco de interação (MORALES-OLIVAS, 2006).

É impossível recordar todas as interações farmacológicas de interesse clínico, ao passo que existe um perfil de pacientes com maior risco de apresentarem interações, os quais são: aumento do número de medicamentos administrados simultaneamente ao mesmo paciente, idade e gravidade da doença (WEIDEMAN *et*

al., 1998). Além do que, os fármacos que interagem com mais frequência também apresentam características bem definidas como: biotransformação por rota metabólica única, elevado efeito de primeira passagem, janela terapêutica estreita ou RAMs dependente das doses (MORALES-OLIVAS, 2006).

Em decorrência dos diferentes métodos de estudos, é difícil estabelecer a incidência de interações, cujos valores são diversos. A possibilidade de interações aumenta com o número de medicamentos administrados ao paciente simultaneamente e pode variar de 3%, para os pacientes que tomam poucas drogas a mais, a 20% para aqueles que recebem entre 10 e 20 princípios activos (BRUNTON *et al.*, 2006). É evidente que a polifarmácia é uma realidade na prática clínica. Vários estudos mostram que cerca de metade dos pacientes recebem mais de uma medicação (MORALES-OLIVAS *et al.*, 2004; ENS, 2003), especialmente, no caso dos idosos, que em média utilizam mais de três simultaneamente (ENS, 2003; LOPEZ-TORRES *et al.*, 1997), cujos números podem ser maiores se considerarmos os chamados remédios naturais (GRI *et al.*, 1999).

Destaca-se que o mecanismo de ação das interações pode ser farmacocinético ou farmacodinâmico. O farmacocinético é aquele que ocorre quando uma droga provoca a alteração da absorção, distribuição, metabolismo ou eliminação de outro fármaco. A consequência será um aumento ou diminuição das concentrações plasmáticas de qualquer uma das duas drogas, o que pode levar a reações adversas ou falha na terapêutica. O tipo farmacodinâmico é produzido por uma alteração da resposta do órgão efetor ou receptor, ou a processos subsequentes moleculares (segundo mensageiros). Esses fenômenos ocorrem como resultado da sinergia ou antagonismo e consequente aumento ou diminuição do efeito de drogas (MORALES-OLIVAS, 2006).

Os mecanismos clássicos de produção das interações farmacocinéticas – a influência do pH na absorção digestiva, transporte por proteínas plasmáticas na distribuição, a inibição ou indução de enzimas microssomais hepáticas na biotransformação e a influência do pH na excreção de urina, são bem conhecidos e descritos na farmacologia (BRUNTON *et al.*, 2006). Em qualquer caso, é importante lembrar que o risco de interação é maior para substâncias com única via metabólica ou metabolismo de primeira passagem elevado, com especial atenção para o citocromo P450 (CYP450) e para os sistemas de transporte, tanto a absorção e

excreção, como a da glicoproteína-P e transportador de ânions orgânicos e de peptídeos (BRUNTON *et al.*, 2006).

Quanto às interações farmacodinâmicas, estas são produzidas no mecanismo de ação de um medicamento, quando outros atuam sobre o mesmo receptor ou modifica a resposta do órgão efector, provocando uma sinergia ou antagonismo. Essas interações são mais previsíveis que as farmacocinéticas, porque têm menos influência sobre a variabilidade biológica e, em geral, o mesmo grupo de drogas frequentemente causa o mesmo tipo de interações. Há numerosos exemplos de drogas que competem pelo mesmo receptor e têm efeitos aditivos ou inibidores como resultados. Na maioria das vezes, essas interações ocorrem entre as drogas e os mediadores fisiológicos e têm utilidade terapêutica (DE COS *et al.*, 2003; TERLEIRA *et al.*, 2005; DE BLAS *et al.*, 2004).

Interações medicamentosas da Anfotericina B

A AnB não tem interações significativas com outras drogas, pois o risco de interações são associados com efeitos nefrotóxicos, hipocalcemia e hematológicos da AnB em si. A prescrição de AnB é então contra-indicada com outras drogas nefrotóxicas, como digitálicos e diuréticos (DELAUNAY, 2006).

A AnB pode apresentar interações quando utilizada concomitantemente com:

- a) Fármacos depressores da medula óssea;
- b) Radioterapia;
- c) Fármacos eliminadores de potássio;
- d) Medicamentos nefrotóxicos: cisplatina, pentamidina, aminoglicosídeos e ciclosporina podem potencializar a toxicidade renal. Sendo assim, o uso concomitante com AnB deve ser feito com grande cautela.
- e) Corticosteróides e A.C.T.H. (corticotrofina) podem potencializar a hipocalcemia induzida pela AnB.
- f) Agentes cujos efeitos ou toxicidades possam ser aumentados pela hipocalcemia: glicosídeos digitálicos, relaxantes da musculatura esquelética e agentes antiarrítmicos.

- g) Fluocitosina, cujo uso concomitante pode aumentar a toxicidade da fluocitosina, possivelmente pelo aumento da sua captação celular e/ou prejudicando sua excreção renal.
- h) Transfusão de leucócitos: embora não observada em todos os estudos, RAMs pulmonares agudas foram identificadas em pacientes que receberam AnB, durante ou logo após transfusões de leucócitos. Com isso, recomenda-se distanciar essas infusões o maior tempo possível e monitorizar as funções pulmonares (BRUNTON, 2006).

Outros estudos são necessários para evidenciar as interações medicamentosas, principalmente farmacodinâmicas, em virtude dos riscos potenciais dessa droga.

2.1.10 Disponibilidade da droga Pelo Ministério da Saúde

Diante de vários levantamentos epidemiológicos juntos aos serviços de saúde, o Ministério da Saúde (MS) viabilizou medidas no combate a algumas doenças de riscos potencialmente fatais, como o calazar.

Atualmente as preparações AnB-D e AnB-L são disponibilizadas pelo (MS). Esta última possui, em relação à primeira, um custo mais elevado e uma menor toxicidade. Segundo o MS (2006) o custo elevado dificulta o acesso em Saúde Pública. Cabe destacar que a liberação de AnB-L, para o tratamento de pacientes, obedece a critérios bem fundamentados sobre gravidade, nefrotoxicidade, refratariedade e de farmacovigilância relativos às terapias recomendadas.

2.2 Vigilância e Farmacovigilância

O episódio da talidomida marcou tragicamente o início de uma nova era no controle das RAMs, caracterizada pelo lançamento de estratégias mais inteligentes e menos policiais e pela diversificação e expansão dos mecanismos de

regulamentação e monitoramento. Multiplicaram-se as iniciativas em todos os níveis da organização social: nacional, supranacional e regional (LEE, 1986).

Tornou-se evidente que a integração de dois fatores – a manutenção de um banco de dados internacional de RAMs e a existência de uma rede de instituições e cientistas interessados com questões relacionadas à segurança de produtos farmacêuticos – promoveu expressivo ganho, comparando-se com operações isoladas. No decorrer do tempo, o escopo do programa internacional da OMS foi expandido para acolher o crescimento dos campos de vigilância e segurança dos fármacos, que, atualmente, é denominado de farmacovigilância (ANVISA, 2009).

Para OMS, farmacovigilância é a ciência relativa à detecção, avaliação, compreensão, prevenção dos efeitos adversos ou quaisquer problema relacionados a medicamentos. Sob esta ótica, a farmacovigilância passa a ter uma grande abrangência envolvendo não apenas as RAMs, mas todo e qualquer evento adverso relacionado a medicamento (OMS, 2002).

De acordo com a gravidade das reações adversas a medicamentos, essas podem ser classificadas como leve, moderada, grave ou letal. As reações leves não requerem tratamentos específicos ou antídotos, não havendo necessidade de suspensão da droga. Já as reações consideradas moderadas são aquelas que exigem modificação da terapêutica medicamentosa, apesar de não ser necessária a suspensão da droga agressora. Porém poderão prolongar a hospitalização e exigir tratamento específico. Contudo, as reações graves são aquelas potencialmente fatais, as quais requerem a interrupção da administração do medicamento e tratamento específico da reação adversa, faz-se necessária a hospitalização ou o prolongamento da estadia de pacientes já internados. Destaca-se que as reações letais contribuem direta ou indiretamente para a morte do paciente (NARANJO, 1991; PEARSON, 1994).

2.2.1 Estudos Clínicos

Nenhum medicamento é 100% seguro e, no caso dos medicamentos inovadores, novos ou recém lançados no mercado, a vigilância torna-se obrigatória, pois vários dos efeitos adversos considerados raros somente serão conhecidos com

o uso prolongado ou interações com outros fármacos e substâncias como álcool, fumo, substâncias ilícitas, etc. (OPAS, 2005).

Para que um medicamento possa ser registrado e comercializado com o mínimo de segurança, deve primeiramente ser submetido a ensaios pré-clínicos e clínicos. Através desses estudos, o futuro medicamento deve provar que, além de sua eficácia e qualidade, possui uma margem de segurança mínima que garanta a utilização em seres humanos (NIES, 1996).

Os ensaios clínicos formam a base para as decisões terapêuticas de todos os profissionais de saúde. A fim de aumentar a probabilidade de obter informações úteis a partir desses ensaios, os objetivos precisam ser definidos, populações homogêneas de pacientes precisam ser selecionadas, grupos controle adequados precisam ser encontrados, índices significativos e sensíveis precisam ser escolhidos e as observações precisam ser convertidas em dados com conclusões válidas (NIES, 1996).

Segundo a *European Agency for the Evaluation of Medicinal Products* (EMA) apud Nies (1996, p?), o ensaio clínico pode ser definido como:

qualquer investigação em seres humanos, objetivando descobrir ou verificar os efeitos farmacodinâmicos, farmacológicos, clínicos e/ou outros efeitos de produtos investigados e/ou identificar RAMs aos produtos em investigação, com o objetivo de averiguar sua segurança e/ou eficácia.

Os EA a medicamentos podem ser identificados durante as fases de estudo sobre a medicação, que ocorrem antes da comercialização, conhecida como fase clínica. Os ensaios da fase clínica são parâmetros experimentais constituídos por três etapas, denominados de fases de acordo com Mendes *et al.* (2008), para verificar a eficácia e segurança dos medicamentos durante a pré-comercialização

Destaca-se que a primeira ou Fase I destina-se apenas a verificar a segurança da substância em um número reduzido de voluntários humanos saudáveis, geralmente de 10 a 50 participantes. Pode ainda compreender estudos de farmacocinética, tolerabilidade e, em certos casos estudos farmacodinâmicos (MENDES *et al.*, 2008).

Em relação à fase Fase II, enfatiza-se que esta é executada pela primeira vez em um pequeno grupo de pacientes (50 a 200) e é planejada para testar a eficácia numa determinada doença, assim como estender o estudo primeira fase, conforme os autores.

Já os estudos Fase III são ensaios em geral duplo-cegos, randomizados, controlados e multicêntricos, na qual a amostra deve ser representativa da população geral que utilizará o medicamento (centenas a milhares de pacientes). Os dados obtidos devem ser comparados com um fármaco de referência ou placebo e, ao fim desta etapa, conforme a comprovação da eficácia e atendidas todas as exigências, o fármaco pode ser submetido à autoridade reguladora competente para análise do dossiê e aprovação ou não do registro (SOUSA, 2004; IVAMA, 2004; SOBRAVIME, 2004; RANG *et al.*, 2007).

À medida que a segurança do medicamento é estabelecida nesse grupo, buscam-se informações adicionais em um número maior de indivíduos, incluindo aqueles que apresentam a doença que se quer tratar e outra grande variedade de problemas clínicos. Contudo, o número de pacientes submetidos aos estudos nas Fases I a III é limitado e a seleção e o tratamento dos pacientes geralmente diferem dos métodos utilizados na prática clínica (RIGO; PAULA, 2005).

Os resultados de pesquisas clínicas de novos agentes terapêuticos, entretanto, têm várias limitações. Muitos dos efeitos adversos raros só são identificados quando o produto já está sendo utilizado por uma grande parcela da população em nível ambulatorial ou hospitalar.

Segundo a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS, 2005), grande parte dessas limitações existem porque, nas pesquisas clínicas, os pacientes são selecionados em número limitado. Além disso, as condições de uso dos fármacos diferem das aplicadas na prática clínica por vários motivos: a duração das pesquisas tem prazo definido; a seleção de paciente elimina aqueles com doenças coexistentes; são avaliados apenas um ou dois fármacos por vez. Deve-se ressaltar também atrelada a essa questão o fato de que as informações sobre RAMs graves e raras, toxicidade crônica, uso em grupos especiais (crianças, idosos, mulheres grávidas) ou interações medicamentosas são, frequentemente, incompletas ou não estão disponíveis (NIES, 1996; FERREIRA, 2002; RANG *et al.*, 2007). Logo, como apenas alguns milhares de pacientes são expostos aos fármacos em estágio experimental em circunstâncias mais ou menos controladas e bem definidas, durante o desenvolvimento do agente, os efeitos medicamentosos adversos que ocorrem, com frequência de 1 em 1.000 pacientes, não são detectados antes da comercialização.

Estas limitações dos ensaios clínicos para os estudos pós-comercialização, também chamados de estudos de Fase IV, e compreendem: a) número de pacientes e tempo de duração do tratamento reduzido; b) exclusão de pacientes de risco: idosos, grávidas, crianças, hepatopatas, nefropatas e pacientes polimedicados; c) RAMs de baixa frequência podem não ser detectadas; d) monitorização de doses (MENDES *et al.*, 2008). Associada a essa problemática, o controle do fármaco após a comercialização é indispensável para a farmacovigilância, assim como na detecção de efeitos raros, que são de grande importância (NIES, 1996).

Durante a Fase IV as informações sobre RAMs podem ser obtidas através de notificação voluntária pelos profissionais de saúde. A notificação voluntária é a metodologia universalmente adotada na Farmacovigilância e consiste na coleta e comunicação de RAMs indesejadas que se manifestam após o uso dos medicamentos (ANVISA, 2009a).

2.2.2 Histórico da Farmacovigilância no mundo e no Brasil

Alguns países ainda utilizam resultados de pesquisas realizadas pelas indústrias e também pelas instituições de ensino para um melhor acompanhamento dos fármacos. Os dados obtidos são úteis, na medida em que tentam esclarecer os efeitos de uso nas condições clínicas, possibilitando a identificação de algumas RAMs, cujas as mais frequentes são as graves ou letais, de óbvia detecção ou de reações que se desenrolam em curto prazo (MENDES *et al.*, 2008).

O Brasil foi admitido em 03 de agosto de 2001, como o sexagésimo segundo país membro oficial da OMS, com a criação do Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM), através da portaria nº 696 do MS. O CNMM está estabelecido na Unidade de Farmacovigilância (UFARM) na sede da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Tem como função planejar, coordenar e supervisionar o processo de diretrizes e normas técnicas de operação sobre o uso seguro e vigilância de medicamentos (BRASIL, 2007).

A ANVISA desenvolveu algumas estratégias para o estabelecimento do trabalho de Farmacovigilância, como: manutenção do Brasil na Rede Internacional de Vigilância da OMS; promoção da notificação espontânea de RAMs e desvios de

qualidade; manutenção da Rede de Hospitais Sentinelas; expansão da Rede de Farmácias Sentinelas e Farmácias Notificadoras; promoção do Uso Racional de Medicamentos (URM); investigação de sinais e *clusters*; monitorização de recolhimentos internacionais; revisão permanente do mercado (avaliação benefício-dano); revisão de regulamentos técnicos; descentralização das ações sobre farmacovigilância; harmonização em farmacovigilância no Mercosul e América Latina; comunicação com colaboradores e usuários de medicamentos (ANVISA, 2009b).

2.2.3 A Farmacovigilância atual no Brasil

Diante inúmeras RAMs observadas nos mais diversos estados brasileiros, ações de farmacovigilância foram iniciadas pela ANVISA em parceria com os hospitais públicos, filantrópicos e privados visando o uso seguro dos medicamentos.

Hospitais Sentinela

O Projeto Rede Sentinela, criado pela Gerência de Vigilância em Serviço de Saúde da ANVISA, teve como principal objetivo a construção de uma rede de hospitais e colaboradores em todo o país, que realizassem procedimentos médicos. Para isso, foi necessário que estivessem preparados para notificar EA e queixas técnicas de produtos de saúde, insumos, materiais e medicamentos, saneantes, kits para provas laboratoriais e equipamentos médico-hospitalares em uso no Brasil (SOUZA, 2003).

Em se tratando da Farmacovigilância, os hospitais sentinelas representam uma estratégia adicional para integrar a monitoração de medicamentos à prática clínica. O envolvimento dos profissionais de saúde com os princípios da farmacovigilância tem grande impacto na qualidade da assistência, tanto nos aspectos relacionados à prescrição, influenciando diretamente na prática médica, quanto na dispensação e no uso de medicamentos (ANVISA, 2009a).

Os hospitais, em geral, contam com a participação de Comissões de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) e de serviços de Vigilância Epidemiológica, integradas com as farmácias hospitalares. A ação conjunta desses serviços pode, em última instância, influenciar o desfecho da terapêutica medicamentosa (ANVISA, 2009c).

Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária (NOTIVISA)

A Rede Sentinela, formada por 210 hospitais distribuídos por todo o território nacional (Figura 2), identifica, em produtos sob vigilância, problemas que comprometam a qualidade e a segurança do seu uso. Envia às autoridades sanitárias os relatos desses problemas sob a forma de notificação, contribuindo com as ações regulatórias. Essas notificações são transmitidas do serviço de saúde para a ANVISA, através do NOTIVISA, o qual é gerido pelo Núcleo de Gestão do Sistema Nacional de Notificações e Investigação em Vigilância Sanitária (NUVIG). Esse sistema permite realizar registros, triagens, investigação e acompanhamento das notificações de possíveis queixas técnicas e EA em produtos e serviços fiscalizados pela Vigilância Sanitária (ANVISA, 2010a).

Nesse programa são abordadas problemáticas relacionadas à Tecnovigilância, Hemovigilância, vigilância de saneantes e infecção hospitalar, além da área de Farmacovigilância, que visa monitorar a qualidade e o perfil de segurança dos medicamentos utilizados em nível hospitalar, bem como promover o Uso Racional de Medicamentos (URM) (OPAS, 2002).

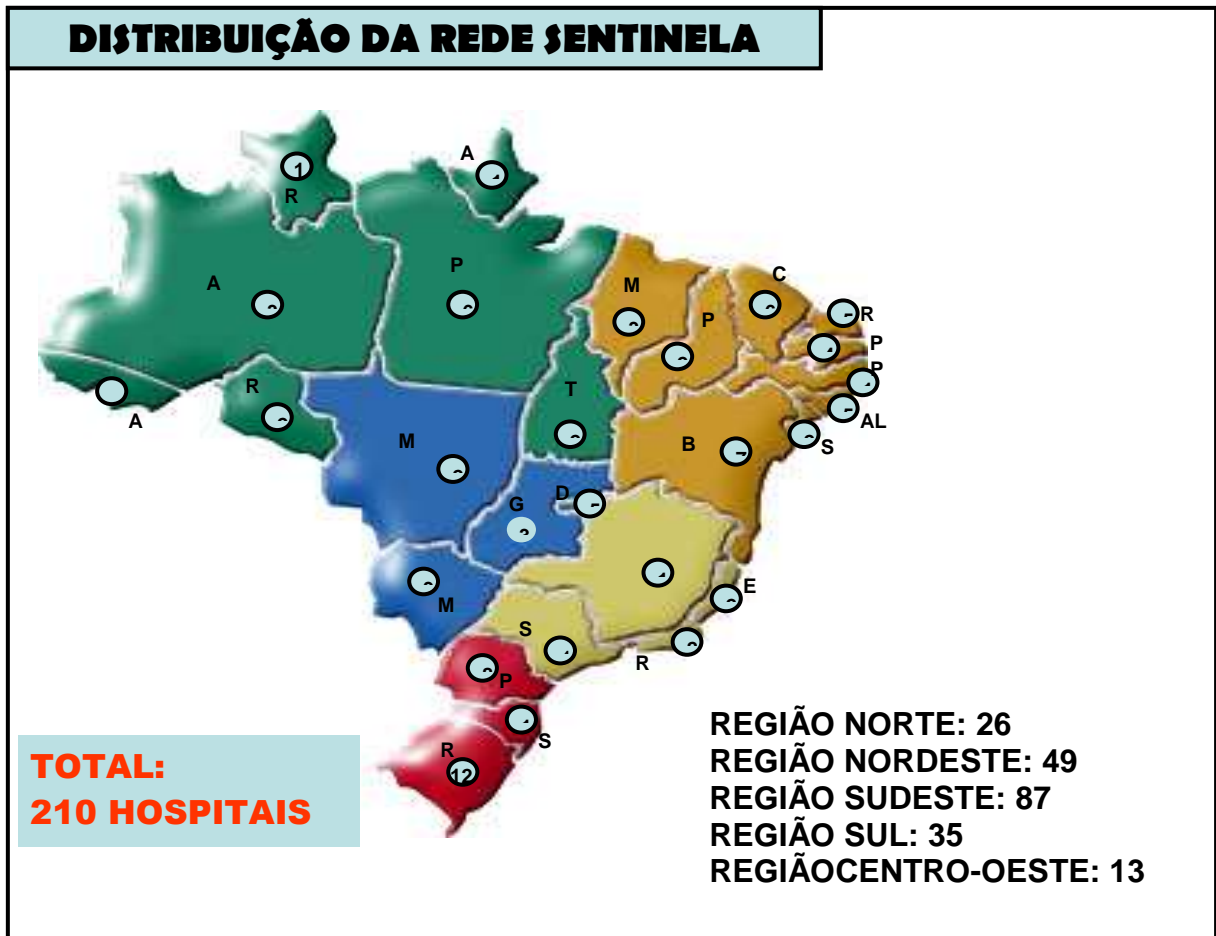


Figura 2 Localização dos Hospitais Sentinela no Brasil
Fonte: ANVISA, 2009.

Farmácias Notificadoras

Notificações consistem na identificação, coleta e comunicação de RAMs indesejáveis, manifestadas após uso dos medicamentos (MENDES *et al.*, 2008). O profissional de saúde deve estar atento para uma possível ligação entre um evento indesejável com o uso de medicamento. Diante de uma suspeita, a informação do seu procedimento deverá ser enviada através do formulário padrão para um centro de Farmacovigilância (SOUSA, 2003).

As Farmácias Notificadoras sevem para ampliar as fontes de notificação de casos suspeitos de efeitos adversos a medicamentos e de queixas técnicas de medicamentos, em parceria com o centro de Vigilância Sanitária (VISA) e o

Conselho Regional de Farmácia (CRF) de cada estado, estimulando o desenvolvimento de ações de saúde em farmácias e drogarias.

O farmacêutico, diante das queixas dos consumidores, deve notificar ao CNMM problemas relacionados a medicamentos. Com essa nova postura, o farmacêutico torna-se elo entre a população e o Governo. Contudo, para aderir ao projeto, é necessário que os estabelecimentos estejam de acordo com as exigências da VISA e do CRF. Não obstante é necessário que o farmacêutico permaneça no estabelecimento durante todo o horário de funcionamento (ANVISA, 2009b).

O Sistema de Farmacovigilância no Instituto de Doenças Tropicais Natan Portella (IDTNP)

O sistema de farmacovigilância do IDTNP foi implantado em 27 de Setembro de 2005, com o objetivo principal de monitorar o uso dos medicamentos e, conseqüentemente, a busca da redução de RAMs durante as terapias medicamentosas (AMARAL, 2010). Para tanto, foram estabelecidos fluxos e responsabilidades de cada serviço dentro do processo. Ficou a encargo da enfermagem o diagnóstico, a notificação e o encaminhamento à farmácia das notificações de RAM que porventura ocorressem. Aos médicos, da mesma forma, coube diagnosticar e notificar as RAM à farmácia. Por fim, competiu à farmácia diagnosticar (através de buscas ativas), receber as notificações dos demais profissionais, avaliar as notificações, informar e receber alertas e outros comunicados relevantes da ANVISA (Anexos A, B, C e D).

Após a definição de todo o processo, os formulários de notificação modelo da ANVISA (Anexos E) foram distribuídos em todos os postos de enfermagem do IDTNP e na própria farmácia, com o devido aviso e esclarecimentos aos responsáveis pelos setores.

3 JUSTIFICATIVA

A OPAS (2005) ressalta que medicamentos necessários no tratamento das doenças como tuberculose, malária, HIV/AIDS e meningite meningocócica do tipo A e aqueles que tenham perfil de efetividade/segurança questionável ou incerto exigem vigilância cuidadosa quando introduzidos em grande escala nas comunidades. A existência do serviço de farmacovigilância efetivo e atuante no IDTNP faz com que se considere relevante a avaliação do programa de detecção de RAMs no referido órgão, caracterizando o serviço, bem como detectando falhas para melhorias futuras.

Executando naturalmente a rotina do Sistema de Farmacovigilância no IDTNP, percebeu-se que alguns pacientes graves e com piora na evolução do quadro clínico estavam em uso de AnB-D. Em outros casos, letais, também se observou que na farmacoterapia constava a presença da AnB-D prescrita junto a outros medicamentos.

Com as ações de farmacovigilância, vimos que poderíamos rastrear os medicamentos, especialmente a AnB-D, e descobrir os potenciais riscos a que os pacientes estavam submetidos no curso dos seus tratamentos farmacológicos.

Apesar do grande número de informações a respeito das ações tóxicas do fármaco, estudos mais acurados sobre RAMs, toxicidade e de farmacovigilância relativos à AnB-D são necessários para buscar sempre a melhor terapia medicamentosa.

4 OBJETIVOS

4.1 Geral

- Identificar o perfil das reações adversas medicamentosas, em pacientes com infecções sistêmicas que utilizaram o Desoxicolato de AnB.

4.2 Específicos

- Descrever e classificar em gravidade as RAMs, segundo os critérios da OMS;
- Identificar possíveis interações medicamentosas da Anfotericina com outros fármacos nos casos de gravidade;
- Caracterizar as toxidades de acordo com idade e uso concomitante de outras drogas.

5 MÉTODO

5.1 Desenho do Estudo

Foi realizado um estudo retrospectivo observacional, descritivo e quantitativo no qual investigou-se os prontuários de todos os pacientes que necessitaram do uso de AnB, no Instituto de Doenças Tropicais Natan Portella (IDTNP), localizado na cidade de Teresina – Piauí, no período de janeiro e março de 2009, um total de 60 pacientes.

Os estudos observacionais pretendem, de acordo com Lakatos e Marconi (2009), avaliar se existe associação entre um determinado fator e um desfecho sem, entretanto, intervir diretamente na relação analisada. Neste caso, foi essencial o tratamento estatístico dos dados coletados da pesquisa, o que caracterizou o estudo como sendo descritivo e quantitativo.

5.2 Seleção da Amostra

Para a realização do estudo, a contribuição de vários funcionários do IDTNP foi de suma importância. A identificação dos pacientes que utilizaram AnB-D foi realizada através da coleta e revisão de dados, visto que a dispensação de medicamentos ocorre por dose individualizada, cuja farmácia hospitalar retém uma cópia da prescrição médica para seu controle de estoque.

Com o programa de controle de estoques, visualizou-se todas as dispensações de AnB-D, no período compreendido para estudo, primeiro trimestre de 2009. O passo seguinte foi localizar o prontuário médico de cada paciente que integraria a amostra da pesquisa.

A captação dos prontuários médicos foi executada pelo Serviço de Arquivo Médico e Estatístico (SAME) em parceria com o Serviço de Farmácia Hospitalar (SFH), disponibilizados pelo IDTNP. A farmácia forneceu a relação dos pacientes

que realizaram tratamento com AnB-D e o SAME viabilizou o acesso aos prontuários médicos.

As atividades somente foram iniciadas após a autorização da Diretoria Geral do hospital, bem como pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COMEPE) da Universidade Federal do Ceará (UFC), segundo Protocolo COMEPE Nº 331/09 de 04 de dezembro de 2009.

O Instituto de Doenças Tropicais Natan Portella, cenário da pesquisa, constitui em um centro de referência no estado do Piauí, inaugurado em 1973, possui 145 leitos, tem uma média de internação de 2.835 pacientes/mês e uma taxa ocupacional de 63,8%. É o único, no Estado do Piauí, a atender, exclusivamente, doenças infecciosas e parasitárias.

Todos os pacientes que utilizaram AnB-D foram analisados, no período de janeiro a março de 2009, e identificados pela farmácia. Constituiu-se, assim, um total de 60 prontuários referentes a 60 pacientes, independentes de sexo, faixa etária, diagnóstico patológico, gravidade das RAMs, interações medicamentosas, sinais e sintomas durante o uso de AnB-D e seus principais efeitos colaterais. Com êxito, todos os prontuários dos sujeitos que consistiram na amostra deste estudo foram encontrados, o que denota uma preocupação e uma qualidade do serviço.

Os dados foram registrados pelo Sistema de Farmacovigilância do IDTNP, utilizando como instrumento de trabalho o Boletim de Notificação da ANVISA, sendo estas ações executadas pelo farmacêutico, acadêmicos do curso de Farmácia da Universidade Federal do Piauí (UFPI), médicos e enfermeiros do referido instituto.

5.3 Análise Estatística

Os dados coletados foram transportados para o programa Microsoft Windows Excell 2003[®]. As análises foram realizadas pelo programa Stata/SE[®] 10.0 for Windows (*College Station, Texas, USA*). O *Stata* é um programa de tratamento de dados estatísticos, cujo criador da primeira versão, em 1985, foi William Gould.

Esse programa, que se utiliza de uma linguagem simples, pode desenvolver tarefas como calcular média, desvio padrão, testes de hipótese, intervalos de confiança, até estatísticas mais complexas como, análise de sobrevivência, regressão de Cox, dentre outras.

Os dados quantitativos foram apresentados em valores absolutos e proporções. A relação entre variáveis foi medida pela razão de *odds* (RO) e pelo coeficiente de correlação (r). As diferenças entre variáveis dicotômicas foram analisadas pelo teste do qui-quadrado (χ^2). A análise de correlação de Pearson foi empregada para variáveis com distribuição normal.

5.4 Critérios de Inclusão e exclusão

Foram incluídos e analisados no estudo os prontuários de todos os pacientes que utilizaram AnB-D, no período de janeiro a março de 2009.

Nenhum dos prontuários foi excluído, visto que, todos apresentavam a AnB-D nas prescrições médicas.

6 RESULTADOS

O estudo foi realizado com base na análise dos prontuários médicos de 60 pacientes que utilizaram a AnB-D na terapia medicamentosa. A AnB-D foi administrada na dose gradativa de 0,5 a 1mg/kg e alcançou, em alguns casos, a dose máxima de 50mg/dia, por infusão via intravenosa e previamente diluída em soro glicosado 5%.

Informações incompletas ou ausentes sobre RAMs registradas nos prontuários mostrou que pode existir sub-notificação de RAMs. Além disso, a leitura das informações nos prontuários médicos foram dificultadas devido às más caligrafias de alguns prescritores. Nesse sentido, recomenda-se notificações com dados completos, bem como, a intensificação das buscas ativas visando diminuir a subnotificação de RAM.

Em análise das interações medicamentosas relacionadas à AnB-D com medicamentos associados (Acido fólico, Acido folínico, Acido tranexâmico, Bicarbonato de sódio, Ceftriaxona, Complexo B, Dimeticona, Dipirona, Efavirenz, Fenitoína, Fenobarbital, Fluconazol, Glucantime, Insulina, KCl 10%, Lamivudina, Lopinavir, Metoclopramida, Metronidazol, Midazolan, Oxacilina, Pirimetamina, Prometazina, Ranitidina, Ritonavir, Sulfametoxazol + trimetoprima, Sulfato ferroso, Vitamina C e Vitamina K) + soro glicosado 5%, foi visto que não houve interação medicamentosa das drogas acima mencionadas quando utilizados em associação à AnB-D, nas prescrições médicas analisadas durante o estudo.

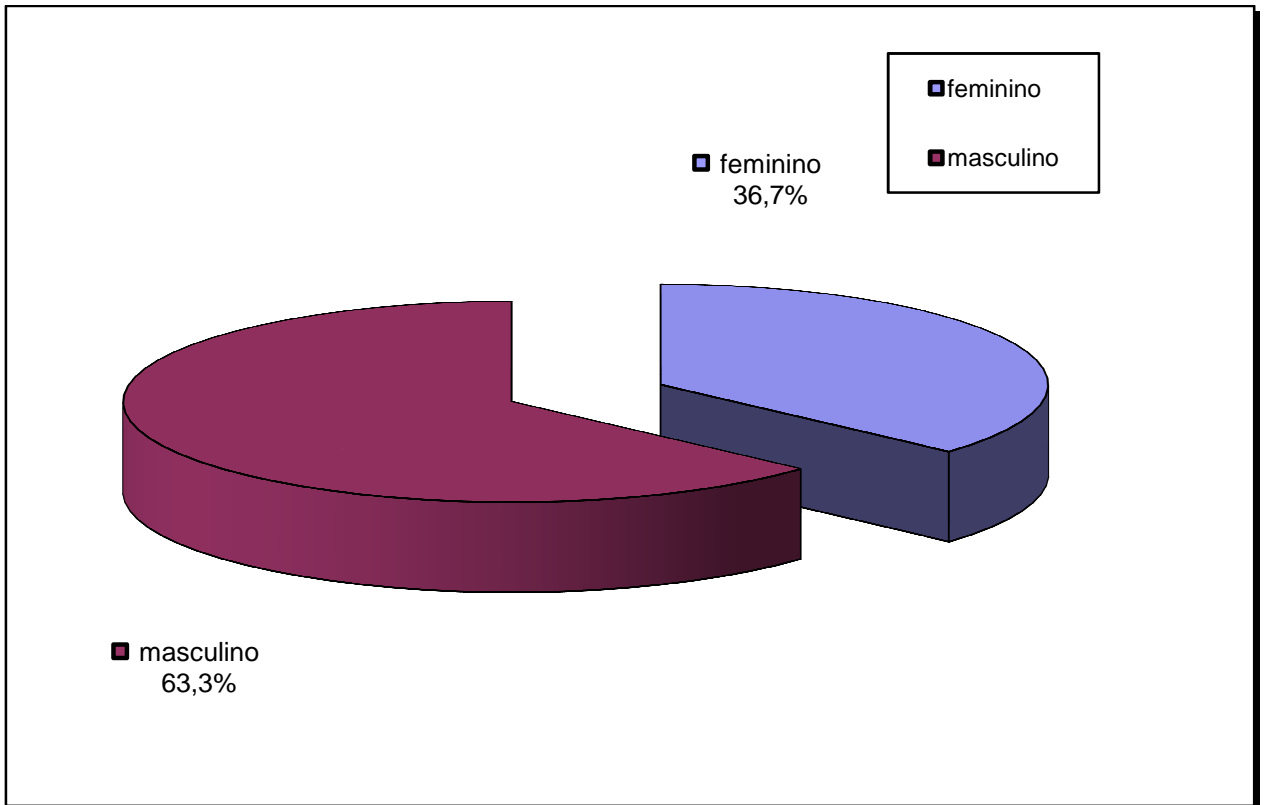


Figura 3 Caracterização dos pacientes em uso de Anfotericina B quanto ao sexo

Entre os pacientes analisados no presente estudo, 63,3% eram do sexo masculino e 36,7% do sexo feminino como se observa na Figura 3.

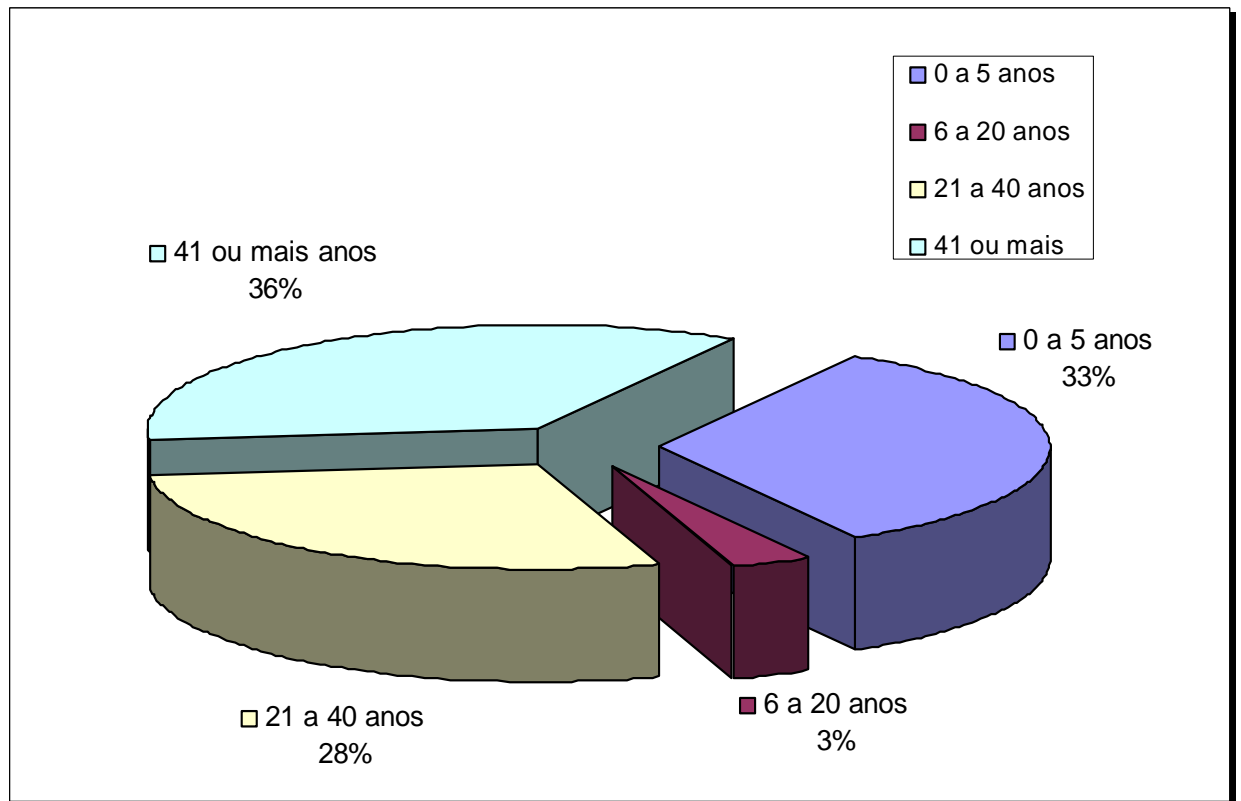


Figura 4 Perfil etário (em anos) dos pacientes tratados com Anfotericina B

Levando-se em conta a faixa etária, os perfis etários predominantes foram os que estavam entre “41 ou mais anos” e o de “0 a 5 anos”, com um total de 36% e 33% dos pacientes respectivamente. A faixa etária com menor número de pacientes foi a de “6 a 20 anos” com 3% (Figura 4). A idade média dos pacientes estudados foi de 29,1 anos e variou de 4 meses a 72 anos.

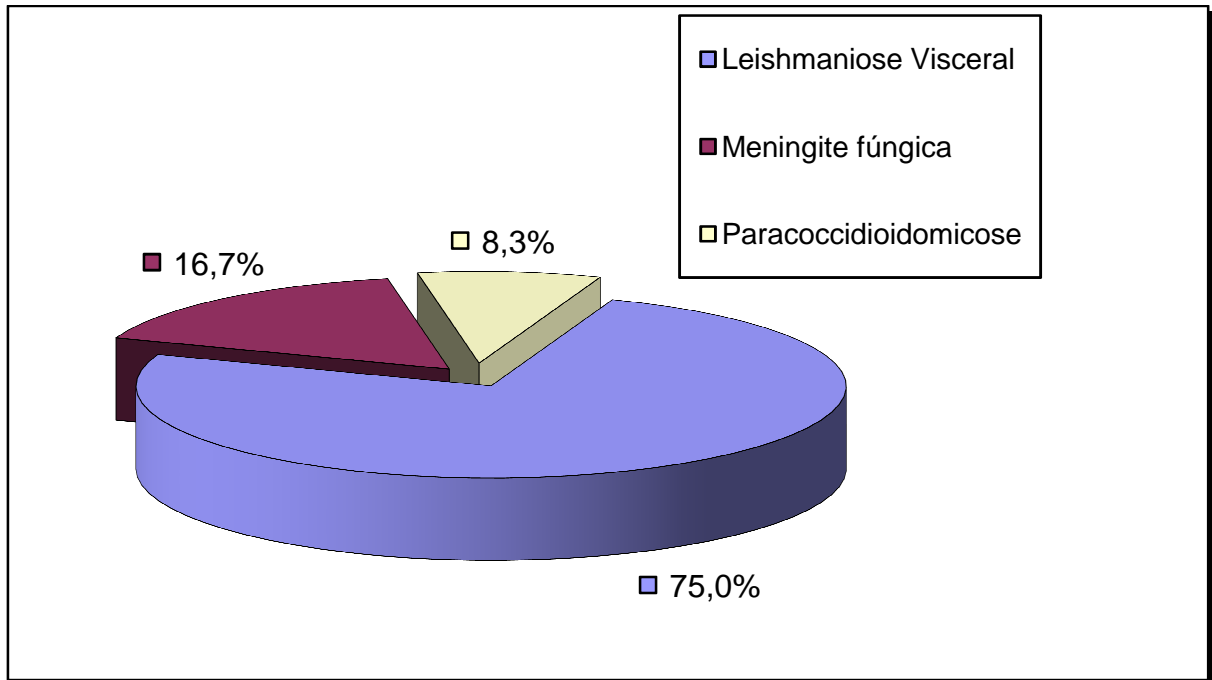


Figura 5 Perfil patológico dos usuários de Anfotericina B

Como evidenciado na Figura 5, a patologia presente na grande parte dos pacientes em uso de AnB foi a Leishmaniose visceral (75,0%), uma doença que tem alta incidência na região Nordeste do Brasil. Outras doenças presentes foram: meningite fúngica (16,7%) e paracoccidioidomicose (8,3%).

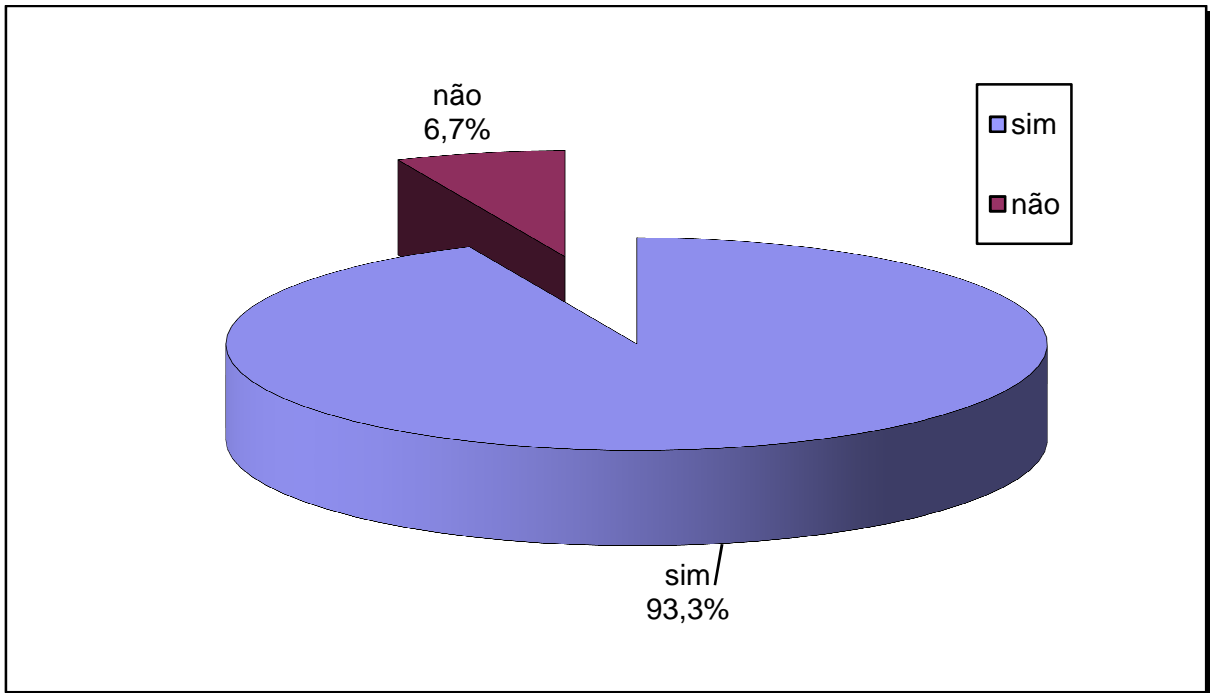


Figura 6 Presença de reação adversa em pacientes tratados com Anfotericina B no IDTNP. Teresina, Piauí, 2010.

No estudo, observou-se a presença de RAMs em 93,3% dos pacientes analisados. (Figura 6)

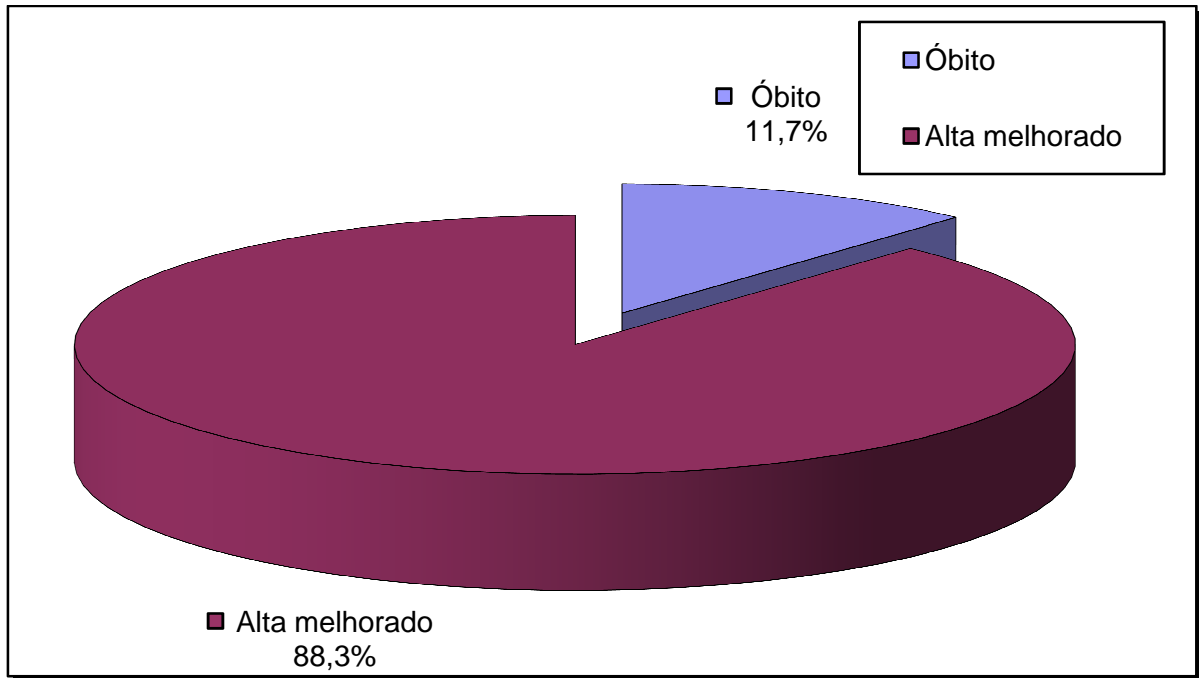


Figura 7 Percentual de óbitos dos pacientes em uso de Anfotericina B

A Figura 7 mostra que 11,7% de óbitos entre os pacientes que fizeram uso da AnB-D. Nos pacientes que foram a óbito, alguns sintomas foram visualizados em momentos antecedentes, como desorientação, convulsão e dispnéia.

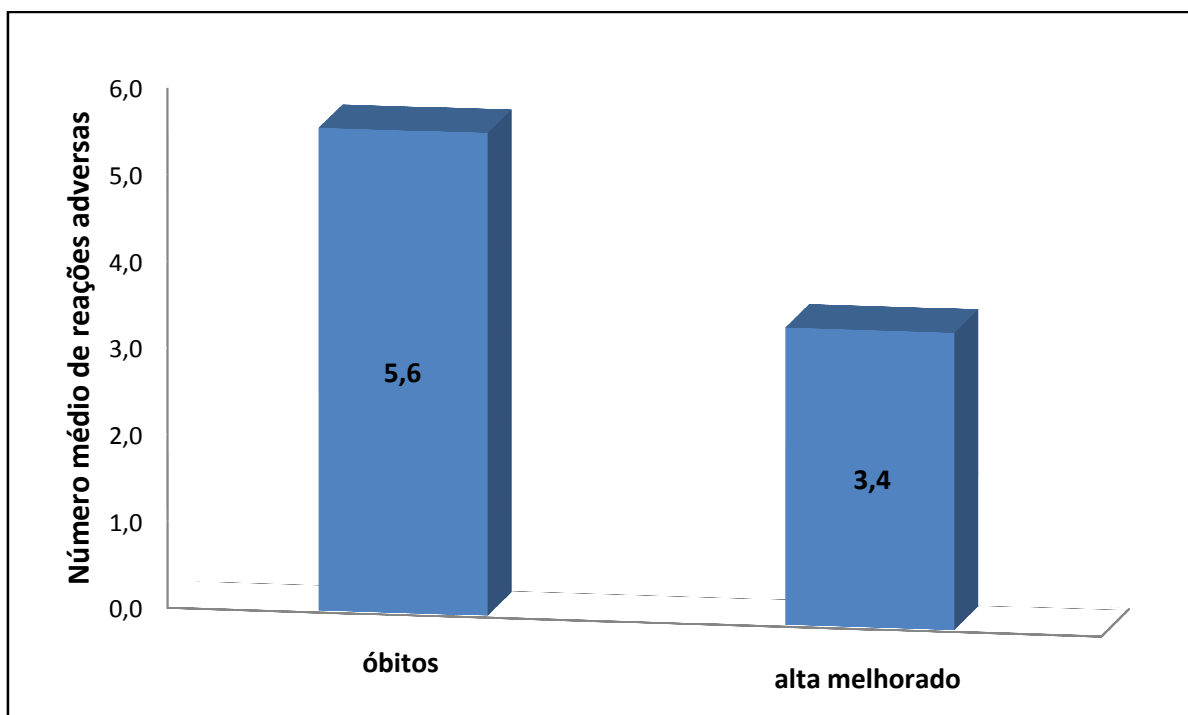


Figura 8 Número médio de reações adversas à Anfotericina B nos pacientes que vieram a óbito e nos que tiveram alta melhorado

Ao considerar a média de RAMs nos pacientes que vieram a óbito e nos pacientes que tiveram alta melhorado, observou-se um número médio maior de RAMs nos pacientes que vieram a óbito (5,6) em relação aos que tiveram alta melhorado (3,4), como evidenciado na Figura 8.

Febre, calafrios, vômitos, cefaléia e dispnéia foram as RAMs mais frequentes observadas nos pacientes que obitaram.

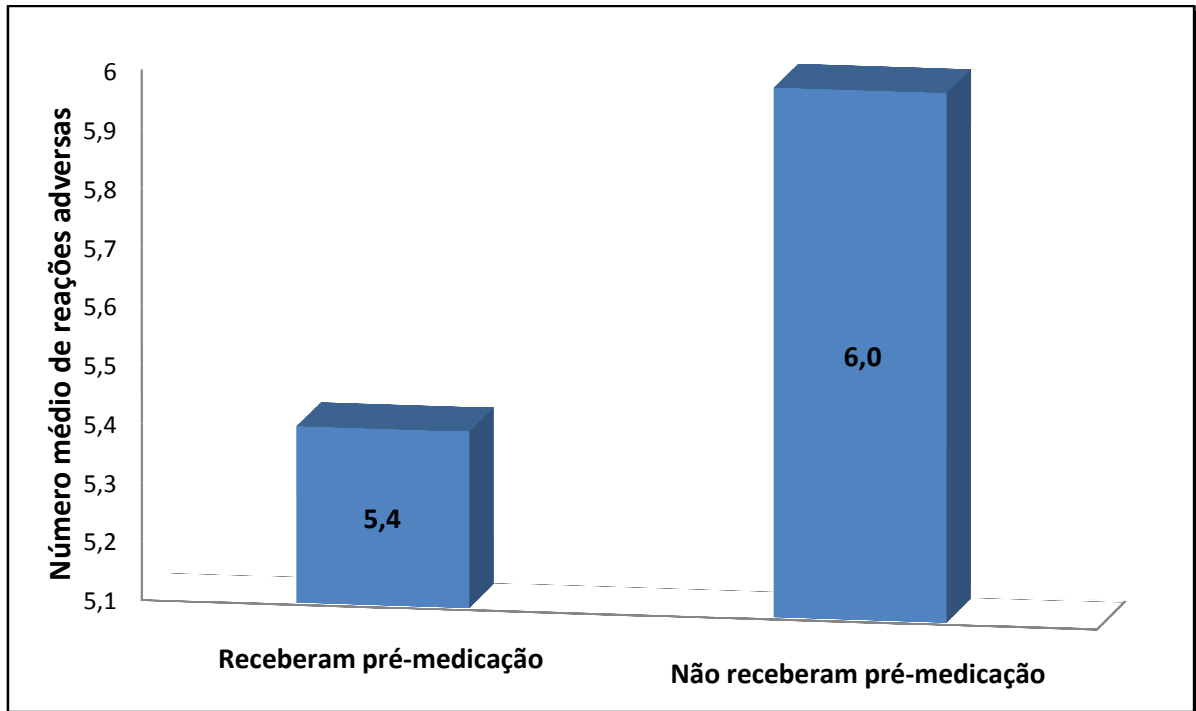


Figura 9 Número médio de reações adversas à Anfotericina B nos pacientes que vieram a óbito e que receberam a pré-medicação

Dentre os pacientes que faleceram, 28,6 % não utilizaram a pré-medicação. Os pacientes que a receberam apresentaram uma média de 5,4 RAMs enquanto os que não receberam tiveram uma média de 6,0 RAMs, de acordo com o que se verifica na Figura 9.

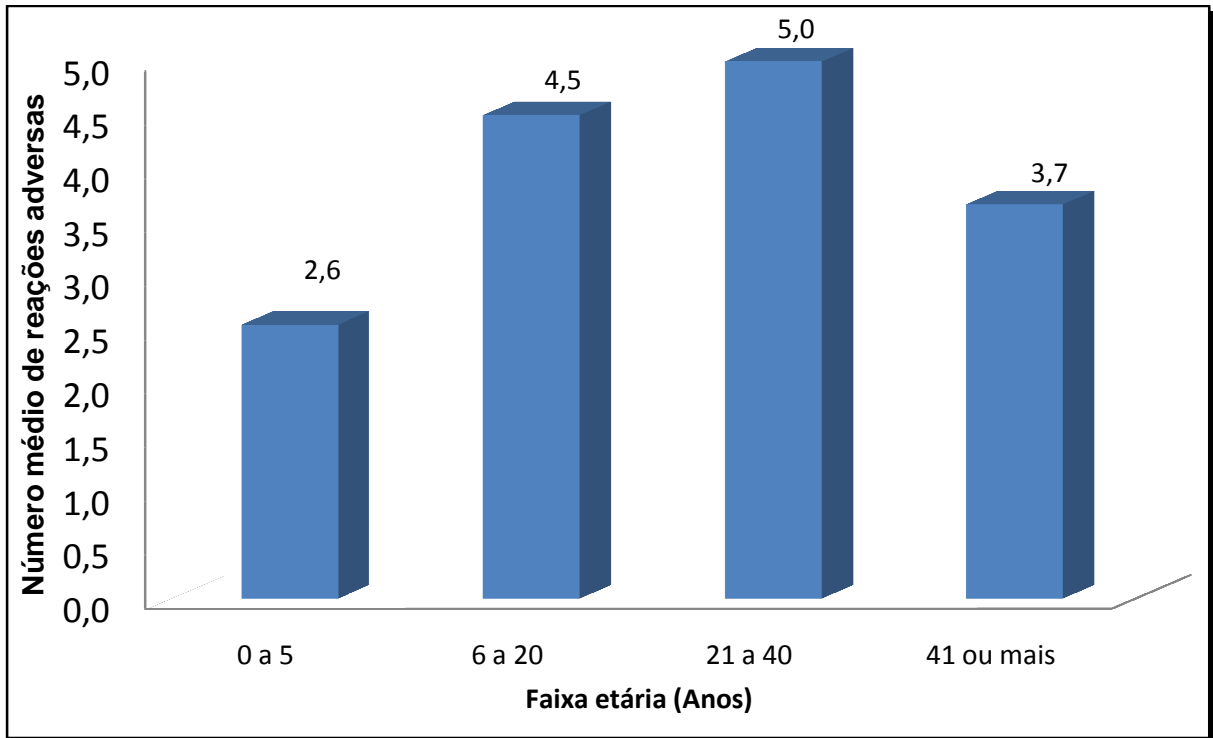


Figura 10 Número médio de reações adversas à Anfotericina B por faixa etária

Analisando-se o número médio de RAMs por faixa etária dos pacientes, foi visto que o maior número concentrou-se na faixa etária de “21 a 40 anos” o qual correspondeu à 5,0 RAMs por paciente (Figura 10).

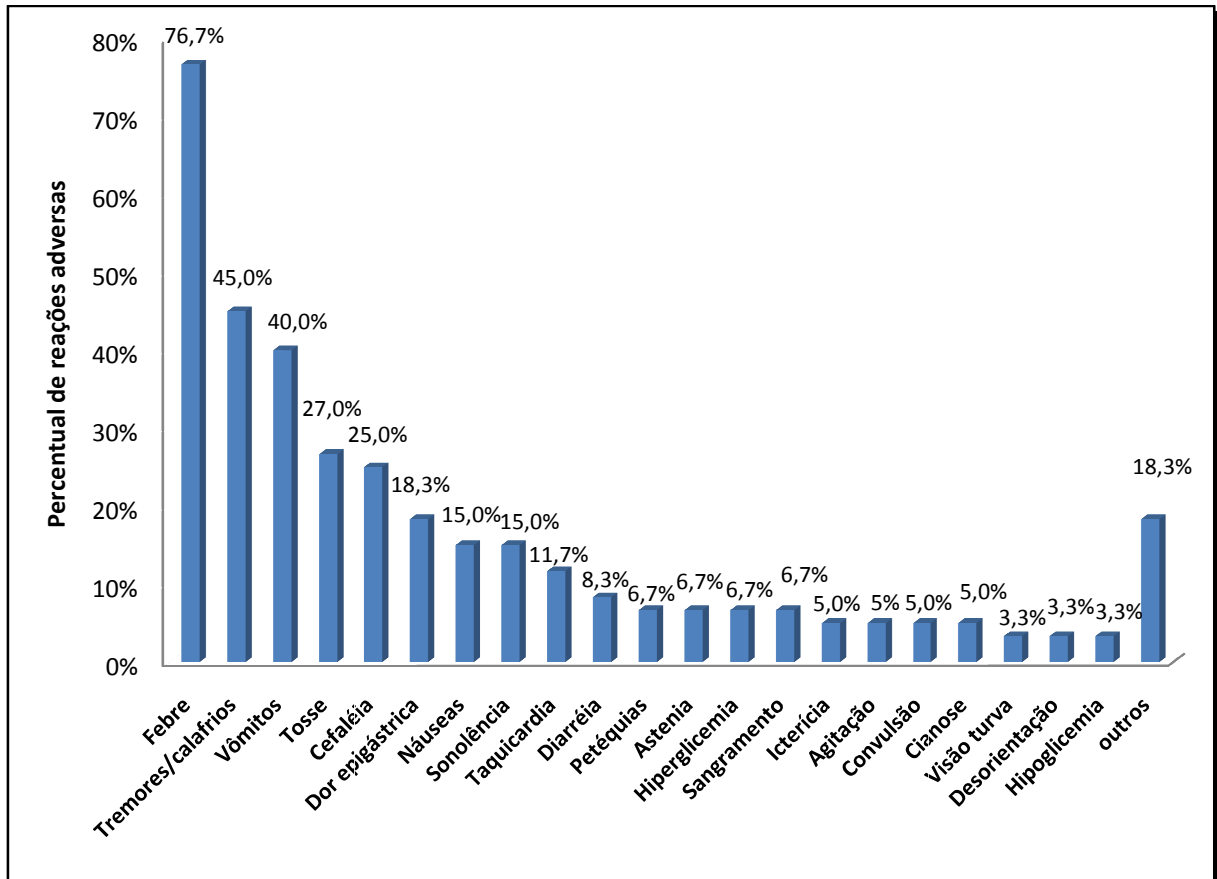


Figura 11 Percentual das reações adversas observadas em pacientes que fizeram uso de Anfotericina B.

Observou-se no estudo a presença de RAMs dos mais diferentes tipos. Dentre as RAMs com maior frequência estiveram: febre (76,7%), calafrios (45,0%), vômitos (40,0%), tosse e cefaléia apresentaram frequências de 27,0% e 25,0% respectivamente; dor epigástrica, náuseas, sonolência e taquicardia estiveram presentes com incidência mais branda. Ainda foram observadas RAMs como: diarréia, o aparecimento de petéquias, astenia, hiperglicemia, sangramento, icterícia, agitação, convulsão, cianose, visão turva, desorientação e hipoglicemia com incidências inferiores a 10%. Outras RAMs menos comuns (constipação, dispnéia, gosto amargo na boca, insônia, tontura, Hipotensão, edema, dor torácica e hipotermia) também apareceram totalizando um percentual de 18,3% (Figura 11).

Importa destacar que alguns pacientes apresentaram mais de uma RAM e que ao todo ocorreram 221 reações em 60 pacientes.

TABELA 1 Classificação das Reações Adversas à Anfotericina quanto à gravidade(OMS, 2002).

CLASSIFICAÇÃO QUANTO À GRAVIDADE		
	NÚMERO (N)	(%)
Leve	70	32
Moderada	125	57
Grave	19	9
Fatal	7	3
Nº TOTAL DE RAMs	221	100

Observou-se na Tabela 1 que, em um total de 221 RAMs, houve predominância de RAMs de gravidade moderada (57%), seguido por RAMs graves (9%) e fatais (3%).

Ao se analisar as fatalidades, foi visto que os pacientes falecidos apresentam durante suas farmacoterapias um total de 39 RAMs, sendo que, 8 (20,6%) RAMS foram de caráter leve, 18 (46,1%) moderadas e 13 (33,3%) classificadas como graves ou fatais, ou seja. Destaca-se com isso que houve a presença relevante de RAMs graves/fatais.

TABELA 2 Ocorrência de óbito por grupo etário de pacientes que fizeram uso de Anfotericina B Desoxicolato.

GRUPO ETÁRIO (Em anos)	ÓBITO		TOTAL (%)
	NÃO (%)	SIM (%)	
0 a 5	20 (100,0)	0 (0,0)	20 (100,0)
6 a 20	1(50,0)	1(50,0)	2 (100,0)
21 a 40	13 (76,5)	4 (23,5)	17 (100,0)
41 ou mais	19 (90,5)	2 (9,5)	21(100,0)
TOTAL	53 88,33	7 11,67	60 100,00

Na Tabela 2, pode-se observar que a letalidade foi nitidamente menor em pacientes com idade de 0 a 5 anos, com significância estatística ($p=0,04$). A maior letalidade ocorreu em pacientes com idade de 21 a 40 anos.

TABELA 3 Presença da AIDS por grupo etário de pacientes que fizeram uso de Anfotericina B Desoxicolato.

GRUPO ETÁRIO (Em anos)	AIDS		TOTAL (%)
	NÃO (%)	SIM (%)	
0 a 5	20 (100,0)	0 (0,0)	20 (100,0)
6 à 20	2 (100,0)	0 (0,0)	2 (100,0)
21 à 40	8 (47,1)	9 (52,9)	17 (100,0)
41 ou mais	15 (71,4)	6 (28,6)	21 (100,0)
TOTAL (%)	45 72,7	15 27,3	60 100,00

Observou-se, de acordo com dados da Tabela 3, que dos 15 pacientes com AIDS 52,9% tinham idade entre 21 e 40 anos. Não houve casos de AIDS em pacientes com idade menor de 20 anos.

7 DISCUSSÃO

Os resultados apresentados foram adquiridos por meio das análises dos prontuários dos pacientes atendidos no IDTNP, no período de janeiro a março de 2009. Foram enormes as dificuldades encontradas em todo o processo de coleta e análise dos dados. A presença de registros incompletos e as péssimas caligrafias em alguns prontuários médicos dificultaram as análises, porém não impediram suas leituras e interpretações.

Com base nas análises dos resultados, pôde-se observar o baixo número de RAMs, o que reflete na necessidade de um maior teor de informações sobre EA, registrados nos prontuários, para que tornem os dados mais fidedignos e de fato possam estabelecer maiores e melhores formas de tratamentos.

A atenção e o cuidado ao paciente são, sem dúvida, os maiores compromissos dos profissionais de saúde na execução de suas atividades para o restabelecimento da saúde dos enfermos. Para isso acontecer, o paciente deve receber o tratamento necessário e eficaz. E ainda que se busque, sempre, melhoria e qualidade na oferta dos medicamentos para os tratamentos destes pacientes, é imprescindível a vigilância sobre os fármacos utilizados com as notificações quando necessárias. Com essas ações de farmacovigilância torna-se possível o rastreamento dos medicamentos com queixas técnicas e provocadores de RAMs.

Além dos obstáculos citados, observou-se também que o uso da pré-medicação para alguns pacientes em tratamento com AnB-D reduziu as RAMs, que possivelmente seriam detectadas. Evidencia-se que utilizando essa prática, foi visto que houve redução do número de RAMs nos pacientes que a receberam, embora a média de RAMs tenha mostrado valor ainda alto, comparado à média de RAMs dos pacientes que não receberam a pré-medicação, o que minimizou o sofrimento dos pacientes durante a farmacoterapia com AnB-D.

Na Figura 3 observou-se que há uma predominância de pacientes do sexo masculino sobre o feminino. O resultado poderia ser esperado em virtude de alguns tratamentos com a AnB-D terem sido realizados em pacientes com meningite fúngica, cujo principal agente é o *Cryptococcus neoformans*, que incide, principalmente, em homens na faixa etária entre 30 e 60 anos, sendo pouco frequente em crianças (LEÃO, 1997).

Além disso, o IDTNP interna frequentemente pacientes com AIDS em estado grave e já portadores de infecções oportunistas, como é o caso da meningite fúngica e da leishmaniose. A LV acomete muito mais homens que mulheres após a puberdade. Em crianças não há diferença de incidência entre os sexos. Isso provavelmente está relacionado ao efeito protetor dos estrogênios femininos durante a idade procriativa. Após os 50 anos (a idade da menopausa), homens e mulheres são igualmente acometidos (COSTA, 2009).

Por serem mais resistentes aos tratamentos de combate ao vírus HIV, os homens, geralmente só procuram o serviço de saúde quando estão em estado avançado de gravidade. Já as mulheres, procuram mais atendimentos médicos, procuram participar mais de programas de saúde implantados pelo governo relacionado às mulheres, bem como, tem possibilidade de descobrir a doença precocemente, através de acompanhamento no pré-natal.

Outros pacientes utilizaram AnB-D para o tratamento de paracoccidiodomicose, infecção rara em mulheres em função do papel protetor do hormônio estrogênio e que se manifesta mais frequentemente após os 30 anos de idade (PALMEIRO, 2005). A incidência dessas doenças – meningite fúngica e paracoccidiodomicose, em idade mais avançada pode justificar o maior percentual de pacientes na faixa etária de 41 ou mais anos, conforme Figura 4.

Ao se analisar o perfil patológico (Figura 5) observou-se que as patologias predominantes foram leishmaniose e meningite fúngica. De acordo com a OMS, a leishmaniose afeta em torno de dois milhões de pessoas por ano, sendo que 500 mil casos são na forma visceral. Estima-se que 350 milhões de pessoas estão expostas ao risco de infecção com uma prevalência global de 12 milhões de indivíduos infectados (OMS, 2007).

No Brasil, aproximadamente 3.200 novos casos registrados anualmente, com uma taxa de incidência de 1,8 casos/100.000 habitantes. Na região Nordeste, a incidência é de 3,45 casos/ 100.000 habitantes e no Piauí a incidência é de 11,05 casos/100.000 habitantes, com 329 casos novos por ano (MS, 2007). A meningite criptocócica é uma micose muito grave cuja incidência vem aumentando, principalmente, em função de doenças imunossupressoras, destacando-se a AIDS (PEREZ, 2009). Portanto, os dados obtidos estão em consonância com a literatura.

No estudo, pôde-se observar a presença de RAMs em 93,3% dos pacientes analisados (Figura 6), confirmando o que diz a literatura sobre a alta toxicidade apresentada pela AnB e seu potencial em produzir efeitos adversos (OLIVEIRA NETO, 1998; DISMUKES, 2000). Apesar do alto índice de aparecimento de RAMs, a AnB-D permanece como fármaco de escolha no tratamento da maioria das micoses sistêmicas que acometem pacientes imunocomprometidos, devido ao seu espectro de ação e os quase 50 anos de experiência clínica (DISMUKES, 2000).

Em análise da Figura 7, observou-se que a maioria recebeu alta após melhora no quadro clínico. Todos os pacientes que faleceram apresentavam, pelo menos, um tipo de doença grave subjacente (meningite fúngica, calazar, AIDS e/ou sepse). Dessa forma a contribuição da AnB-D para a morte ficou questionável, pois as circunstâncias em que esse fármaco foi utilizado eram influenciadas pelas gravidades das patologia(s) presentes.

Ao se comparar os gráficos (Figura 8 e 9) observou-se que os pacientes que vieram a óbito e que receberam pré-medicação antes da infusão da AnB-D apresentaram um número médio de RAMs/paciente de 5,4, enquanto que os pacientes que vieram à óbito e que não receberam pré-medicação apresentaram um número médio de RAMs/paciente de 6,0. Segundo Oliveira Neto (1998), embora alguns pacientes possam tolerar a dose total de AnB-D sem dificuldades, a maioria apresenta algumas intolerâncias, particularmente durante o início da terapia. Sua intolerância poderá ser minimizada pela administração da pré-medicação na qual pode constar a aspirina, outros antipiréticos (por ex.: acetaminofeno, antihistamínicos ou antieméticos). A dipirona tem sido utilizada VO em alguns pacientes para diminuir a duração dos calafrios e da febre após a terapia com AnB-D. A administração intravenosa de doses baixas de corticosteróides, imediatamente antes ou durante a infusão de AnB-D, pode ajudar a diminuir as reações febris.

Comparando-se os dois gráficos (Figura 8 e 10) verificou-se que o número médio de RAMs entre os pacientes que vieram a óbito é o maior entre as médias observadas (5,6 RAMs/paciente). Esse valor médio de RAMs elevado nos pacientes que vieram a óbito pode está relacionado com o agravamento do quadro clínico destes pacientes. A meningite fúngica, por exemplo, é freqüente infecção oportunista em pacientes imunodeprimidos, essa infecção geralmente é fatal podendo levar o paciente á óbito (PEREZ, 2009). A AnB realmente é mais tóxica em pessoas mais

idosas, possivelmente pela diminuição da filtração glomerular que acompanha o envelhecimento.

Ainda segundo Oliveira Neto (1998), os efeitos colaterais como febre, calafrios, vômitos, cefaléia, náuseas, taquicardia, astenia e taquipnéia são imediatos à infusão intravenosa de AnB e são causados pela liberação de prostaglandina E2. Esses efeitos podem ser minimizados com uso de dipirona e diminuição da velocidade de infusão. Como se observa na Figura 11, a febre esteve presente na grande maioria dos pacientes, seguido pela cefaléia, náuseas, taquicardia e astenia.

De acordo com Racis *et al.* (1990), efeitos adversos como agitação, convulsão, visão turva, são efeitos neurotóxicos, ou seja, são efeitos diretamente relacionados ao sistema nervoso. Tais efeitos são raros e devidos a degeneração da bainha de mielina. A febre também pode ser considerada um efeito neurotóxico. Além desses sintomas, a confusão mental, depressão, delírio, comportamento psicótico, perda da audição também podem ocorrer devido à neurotoxicidade.

O aparecimento de petéquias observadas em alguns pacientes, como mostra a Figura 11, foram devido às reações de hipersensibilidade ou aos fenômenos hemorrágicos, manifestados pela própria doença. Além das manchas vermelhas, a hipersensibilidade ao fármaco pode provocar anafilaxia, trombocitopenia, dores generalizadas e convulsões (OLIVEIRA NETO, 1998).

Efeitos tóxicos pulmonares provocados pela AnB-D são usualmente relatados como bronco espasmos durante a fase inicial do tratamento (SCHÖFFSKI *et al.*, 1998).

Algumas RAMs gastrointestinais podem ocorrer durante o tratamento como dor epigástrica espasmódica. RAMs menos comuns relacionadas com o trato gastrointestinal, podem ocorrer como: anormalidades nos testes da função hepática, icterícia, insuficiência hepática aguda, gastroenterite hemorrágica, melena.

Na tabela 1 descreveram-se as RAMs quanto à gravidade. As notificações de RAMs foram, em sua grande parte, classificadas como *moderada*, ou seja, foi exigida uma modificação na terapêutica medicamentosa, podendo essa medida ter sido causa do prolongamento da hospitalização de alguns pacientes.

As notificações de RAMs foram classificadas como fatais quando ocorreu o óbito do paciente, contudo, não foi possível especificar qual a RAM foi à responsável

pelo óbito, visto que todos os pacientes que faleceram apresentavam doença grave subjacente.

Para maiores esclarecimentos, é necessário lembrar que o IDTNP atende pacientes com quadros clínicos muito graves e muito instáveis, o que impossibilita, em alguns casos, o sucesso do tratamento. Neste caso, estudos farmacoeconômicos seriam de grande valia para demonstrar aumento nos custos do hospital com os medicamentos utilizados para reverter as RAMs, bem como pelo prolongamento da internação.

Quanto à presença de interações medicamentosas de fármacos utilizados concomitantes ao uso da AnB-D, houve dificuldades em realizar essas análises em virtude do baixo número de informações relacionadas a esse contexto, bem como a não observação instantânea dos momentos de administração da AnB-D. Porém, foram analisados segundo suas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas, e não se observou interação medicamentosa nas prescrições analisadas.

Comparando esses dados com a literatura consultada, verificou-se concordância. Segundo Brunton *et al.* (2006), nenhum dos referidos fármacos apresenta interação com a AnB-D intravenosa. A ausência de interações medicamentosas nos prontuários analisados pode ser reflexo da qualidade e do compromisso prestados pelo corpo clínico do IDTNP no tratamento dos doentes atendidos.

Em análise das Tabelas 2 e 3 observou-se que não houve letalidade em pacientes com idade de 0 a 5 anos, todavia, no grupo etário de 21 a 40 anos foi evidente a maior letalidade. Correlacionando-se com a presença de doença grave subjacente, como a AIDS, esta ocorreu nesta faixa de idade. O alto percentual de pacientes pode ser justificado devido os adultos jovens possuírem estilos de vida com maior exposição aos riscos potenciais como: relações sexuais sem preservativos, compartilhamento de seringas no uso de drogas etc. Neste grupo etário, evidenciou-se o maior número de RAMs/paciente (Figura 10), e este dado pode estar relacionado com a gravidade dos pacientes, visto que, pacientes com AIDS por si só apresentam diversos EA durante o uso de medicamentos.

O IDTNP é o hospital de referência em doenças tropicais, localizado na cidade de Teresina, estado do Piauí, funciona como Hospital da Rede Sentinela. Rotineiramente, ocorre uma monitoração dos produtos, identificando-se problemas que comprometam a qualidade e a segurança do seu uso. E envia-se às autoridades sanitárias os relatos desses problemas sob a forma de notificação e assim uma contribuição com as ações regulatórias da ANVISA (ANVISA, 2009). Na presente pesquisa o referido hospital foi de grande importância para se observar a frequência de RAMs à AnB-D, assim como para analisar o perfil dos pacientes que necessitaram do uso dessa droga.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

- As análises nos permitem afirmarmos que os objetivos estabelecidos para este estudo foram alcançados, pois com base no levantamento, coleta e análise dos resultados pôde-se analisar o perfil das reações adversas medicamentosas, em pacientes com infecções sistêmicas que utilizaram o Desoxicolato de AnB, atendidos pelo IDTNP.

- Não obstante, o estudo possibilita destacarmos a necessidade de um monitoramento das solicitações e realizações das análises bioquímicas, as quais seriam muito importantes para se acompanhar as alterações nos exames laboratoriais provocadas pelo uso de AnB-D;

- Análise do perfil de RAMs provocadas pelas outras formas de apresentação da AnB, como por exemplo a forma lipossomal, seria de grande valia para a comparação e para a segurança dos pacientes, através de ensaios clínicos e planejados;

- Além disso, é importante enfatizar que é de grande valia avaliar a possível relação do aumento de RAM em pacientes em uso de AnB-D concomitantemente ao uso de entretrovirais. Atrelado a essa problemática, estudos farmacoeconômicos seriam imprescindíveis para demonstrar o aumento nos custos que as RAMs podem acarretar, seja no tratamento dessas reações e/ou no prolongamento da internação;

- Estudos locais sobre a relação do uso da pré-medicação com o aparecimento de RAMs em pacientes em uso de AnB-D.

9 CONCLUSÃO

Conclui-se, portanto que, entre os pacientes tratados com AnB-D internados no IDTNP, a incidência de RAMs foi alta, sobretudo as RAMs de gravidade moderada, que podem influenciar sobremaneira na evolução clínica dos doentes, implicando, pois, em ações de farmacovigilância eficazes.

REFERÊNCIAS

AMARAL, F. P. M. *et al.* Avaliação Do Sistema De Farmacovigilância Do Instituto De Doenças Tropicais Natan Portella Em Teresina -PI. In: _____. **Saberes e Práticas em Saúde no Piauí**. Teresina, PI: EDUFPI, 2010. cap. 2, p. 136-138. (Coletânea de Trabalhos Técnico-Científicos 2003 – 2009).

AMARAL, F. P. M. **Avaliação Do Sistema De Farmacovigilância Do Instituto De Doenças Tropicais Natan Portella Em Teresina -PI**. 2006. 87 f. Dissertação(Mestrado em Farmacologia Clínica) – Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2006.

ANVISA. **Farmacovigilância**. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/70d8fe00403390088b038b1145253526/notificacao_prof.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso em: 2 jul. 2010.

_____. **Notivisa**. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>>. Acesso em: 2 jul. 2010a.

_____. **Farmacovigilância**. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/posuso/farmacovigilancia!/ut/p/c5/04_S B8K8xLLM9MSSzPy8xBz9CP0os3hnd0cPE3MfAwN_Dz8DA09_c19vrwAXAwMfc6B8JJK8gZmTs4Gnu6mfmWmgP1C5EQHdXvpR6Tn5SUB7wkE241brYYgmj8UmkLwBDuBooO_nkZ-bqh-pH2WO0xYvE_3lnNT0xORK_YLciMpgT103AAcAQpw!/dl3/d3/L0IDU0IKSWdra0EhIS9JTIJBQUlpQ2dBek15cUEhL1ICSIAXtkMxTktfMjd3ISEvN19DR0FINDdMMDBPSE4wMEIPN01LSIBEMDBKng!!/?tax=Farmacovigilancia&cat=Apresentacao&siteArea=Farmacovigilancia&pagedesign=Farmacovigilancia_N2&WCM_GLOBAL_CONTEXT=/wps/wcm/connect/Anvisa/Anvisa/Pos+Comercializacao+Pos+Uso/Farmacovigilancia>. Acesso em: 5 out. 2009.

_____. **Hospital Sentinela**. Disponível em: <<<http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/hsentinela/historico.htm>>. Acesso em: 5 out. 2009a.

_____. **Projeto Farmácias Notificadoras**. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/posuso/farmacovigilancia?tax=Farmacovigilancia&cat=Farmacias+Notificadoras&siteArea=Farmacovigilancia&pagedesign=Farmacovigilancia_N2&WCM_GLOBAL_CONTEXT=/wps/wcm/connect/Anvisa/Anvisa/Pos+Comercializacao+Pos+Uso/Farmacovigilancia>. Acesso em: 2 out. 2009b.

_____. **Vigibase.** Disponível em: <<http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM%5B25531-1-0%5D.PDF>>. Acesso em: 2 out. 2009c.

BADARÓ, R.; DUARTE, M. I. Leishmaniose visceral (calazar). In: VERONESI, R. & FOCACCIA, R. **TRATADO de infectologia**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2005. p. 1559-1588.

BENNETT, J. E. Agentes antimicrobianos: Agentes antifúngicos. In: GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. (Ed.). **As bases farmacológicas da terapêutica**. 11. ed. Rio de Janeiro: McGraw – Hill Interamericana do Brasil, 2006. p. 1103-1118.

BOWDEN, R.; CHANDRASEKAR, P. WHITE, M. H. et al. A double-blind, randomized, controlled trial of amphotericin B colloidal dispersion versus amphotericin B for treatment of invasive aspergillosis in immunocompromised patients. **ClinInfectDis**, 2002; 35: 359 – 66

BRASIL. Ministério da Saúde. Consultoria Jurídica. **Legislação Federal do Setor Saúde**. Brasília, 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Leishmaniose visceral grave: normas e condutas**. Brasília, 2006.

_____. **Indicadores de morbidade e fatores de risco para leishmaniose visceral.** Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2006/d0205.def>>. Acesso em: 2 jan. 2007.

BERMUDEZ, J. Debate sobre o artigo de suelyrozenfeld. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 14, n. 2, p. 252-253, abr./ jun. 1998.

BRUNTON, L. L.; LAZO, J. S.; PARKER, K. L. **Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica**. 11. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2006.

COÊLHO, H. L.; ARRAIS, P. S. D.; GOMES, A. P. Sistema de farmacovigilância do Ceará: um ano de experiência. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 15, n.3, p. 631-640, jul./set. 1999.

COSTA, D. L. **Fatores de Prognóstico na Leishmaniose Visceral: Alterações clínicas e laboratoriais associadas à resposta imune, aos distúrbios da coagulação e à morte.** 2009. 215 f. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2009.

DE BLAS, M. B.; LAREDO, V. L. M.; VARGAS, C. E. Interacciones de los fármacos más consumidos. **Inf. Ter. Sist. Nac. Salud**, n. 28, p. 1-11, 2004.

DE COS, M. A. Interacciones de fármacos y sus implicaciones clínicas. In: FLÓREZ, J. **Farmacología humana**. 4. ed. Barcelona: Masson, 2003. p. 175-189.

DELAUNAY, P.; FISSORE, C. Interactions médicamenteuses des antifongiques systémiques. **J. Mycol. Méd.**, v. 16, p. 152-158, 2006.

DISMUKES, W. E. Introduction to antifungal drugs. **Clin. Infect. Dis.**, v. 30, p. 653-657, 2000.

ESPANHA. Ministerio de Sanidad y Consumo. Encuesta Nacional de Salud 2003. Disponível em: <<http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/registros.htm>>. Acesso em: 2 set. 2009.

EUROPEAN AGENCY FOR THE EVALUATION OF MEDICINAL PRODUCTS. **Note for guidance on the investigation of drug interactions.** London, 1997.

FERREIRA, E. I. Como nascem e desenvolvem os novos medicamentos. In: SILVA, P. **Farmacologia**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. p. 200-211.

FILIPPIN, F. B. Eficiência terapêutica das formulações lipídicas de anfotericina B. **RBCF Rev. Bras. Ciênc. Farm.**, v. 42, n. 2, p. 167-194, abr./jun. 2006.

FRATTARELLI D.A. *et al.* **Antifungals in systemic neonatal candidiasis.** **Drugs**. 2004;64:949-68.

GERBAUD, E.; TAMION, F.; GIRAULT, C.; CLABAULT, K.; LEPRETRE, S.; LEROY, J.; BONMARCHAND, G. Persistent acute tubular toxicity after switch from conventional amphotericin B to liposomal amphotericin B (AmBisome). **J. Antimicrob. Chemother.**, v. 51, p. 473-475, 2003.

GONTIJO, B.; CARVALHO, M. de L. R. Leishmaniose tegumentar americana. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba, v. 36, n. 1, jan. 2003 .

GRI, E.; VÁZQUEZ, F.; BARROSO, A.; CANTERO, M.; MONJO, M.; JUNCOSA, S. *et al.* Consumo de medicamentos y remedios naturales en la población anciana de un área rural. **Aten. Primaria**, v. 23, p. 455-460, 1999.

HUANG, W.; ZHANG, Z.; HAN, X.; TANG, J.; WANG, J. DONG, S.; WANG, E. Ion channel behavior of amphotericin B in sterol-free and cholesterol- or ergosterol - containing supported bilayer model membranes investigated by electrochemistry and spectroscopy. **Biophys. J.**, v. 83, p. 3245-3255, 2002.

IVAMA, A. M.; SOUZA, N. R. A importância da farmacovigilância: monitorização da segurança dos medicamentos. **Rev. Racine**, n. 82, p. 82-87, 2004.

KAWANO, D. F.; PEREIRA, L. R.; UETA, J. M.; FREITAS, O. Acidentes com os medicamentos: como minimizá-los? **Rev. Bras. Cienc. Farm.**, v. 42, n. 4, p. 487-495, 2006.

LAGUNA, F.; LÓPEZ-VÉLEZ, R.; PULIDO, F.; SALAS, A.; TORRE-CISNEROS, J.; TORRES, E.; MEDRANO, F. J.; SANZ, J.; PICÓ, G.; GÓMEZ-RODRIGO, J.; PASQUAU, J.; ALVAR, J. Treatment of visceral leishmaniasis in hiv-infected patients: a randomized trial comparing meglumine antimoniate with amphotericin B. **Aids**, v. 13, n. 9, p. 1063-1069, 1999.

LEÃO, R. N. Q. **Doenças Infecciosas e Parasitárias**. Enfoque Amazônico. Belém: Cejup: UEPA: Instituto Evandro Chagas, 1997.

LEE, P. R.; HERZSTEIN, J. International drug regulation. **Ann. Rev. Public Health**, v.7, p.217-235, 1986.

LÓPEZ-TORRES, H. J.; CERDA, D. R.; FERNÁNDEZ, O. C.; REQUENA, G. M.; FERNÁNDEZ, C. C.; OTERO, P. A. Factores asociados al consumo de medicación crónica en personas ancianas. **Med. Clin. (Barc.)**, v. 108, p. 572-576, 1997.

MacGREGOR, R. R. Erythropoietin Concentration in anphotericin b- induced anemia. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 14, p. 270-273, 1978.

MARTINEZ, R. Atualização no uso de antifúngicos. **J. Brás. Pneumol.**, v. 32, p. 449-460, 2006.

MENDES, M. C. P.; PINHEIRO, R. O.; AVELAR, K. E. S.; TEXEIRA, J. L.; SILVA, J. M. S..História da Farmacovigilância no Brasil. **Rev. Bras. Farm.**, v. 89, n. 3, 2008.

MINODIER, P.; RETORNAZ, K.; HORELT, A.; GARNIER, J. M.Liposomal amphotericin B in the treatment of visceral leishmaniasis in immunocompetent patients. **Fundam.Clini.Pharmacol.**, v. 17, n. 2, p. 183-188, 2002.

MORA-DUARTE, J.; BETTS, R.; ROTSTEIN, C.; COLOMBO, A.L.; THOMPSON-MOYA, L.; SMIETANA, J.; LUPINACCI, R.; SABLE, C.; KARTSONIS, N.; PERFECT, J. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. **N. Eng. J. Med.**, v. 347, n. 25, p 2020-2029, 2002.

MORALES-OLIVAS, F. J.; ESTAN, L. Interacciones medicamentosas: Nuevos aspectos. **Med. Clin. (Barc.)**, v. 127, n. 7, p. 269-275, 2006.

MORALES-OLIVAS, F. J.;ARÍSTEGUI, I.; ESTAÑ, L.; RODICIO, J. L.; MORENO, A.; GIL, V. *et al.* The Kartan Study: a postmarketing assessment of irbesartan in patients with hypertension. **Clin.Ther.**, v. 26, p. 232-244, 2004.

MORIBE, K.; MARUYAMA, K.; IWATSURU, M. Molecular localization and state of amphotericin B in PEG liposomes.**Int. J. Pharm.**,v. 193, p. 97-106, 1999.

NADAL, M. C. F. Tratamiento de corta duración de leishmaniasis visceral conanfotericina B liposómica em pacientes inmunocompetentes. **Anal. Pediatr.**, v. 59, p. 535-540, 2003.

NARANJO, CA, BUSTO, U. Reações Adversas às Drogas. In: KALANT, H, ROSCHLAU, WHE. **Princípios de Farmacologia Médica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. 687p. (p.537-542).

NIES, A. S.; SPIELBERG, S. P. Princípios da terapêutica. In: GILMAN, A. G. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 9. ed, Rio de Janeiro: McGraw- Hill, 1996. p. 31-44.

NUCCI, M.; LOUREIRO, M.; SILVEIRA, F.; CASALL, A.R.; BOUZAS, L.F.; VELASCO, E.; SPECTOR, N.; PULCHERI, W. Comparison of the toxicity of amphotericin B in 5% dextrose with that of amphotericin B in fat emulsion in a

randomized trial with cancer patients. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 43, p. 1445-1448, 1999.

OLIVEIRA NETO, A. F. O.; PAIS, L.P.F.; ALVES, S.T. Utilização da anfotericina B no tratamento da paracoccidiodomicose. **R. Un. Alfenas**, Alfenas, v. 4, p. 71-74, 1998.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **A Importância da Farmacovigilância**. Ginebra: Organização Mundial da Saúde, 2002.

_____. **Leishmaniasis**: magnitude of the problem. Disponível em: <http://www.who.int/leishmaniasis/burden/magnitude/burden_magnitude/en/>. Acesso em: 2 Jan. 2007.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE - OPAS. **Termo de referência para reunião do grupo de trabalho**: Interface entre Atenção Farmacêutica e Farmacovigilância. Brasília, 2002.

_____. **Segurança dos medicamentos**: um guia para detectar e notificar reações adversas a medicamentos. Por que os profissionais de saúde precisam entrar em ação. Brasília, 2005.

PALMEIRO, M; CHERUBINI, K; YURGEL, L . S. **Paracoccidiodomicose – Revisão da Literatura**. *Scientia Medica*, Porto Alegre: PUCRS, v. 15, n. 4, out./dez. 2005

PEARSON, TF, PITTMAN, DG, LONGLEY, JM, GRAPES, T, VIGLIOTTI, DJ, MULLIS, SR. Factors associated with preventable adverse drug reactions. **Am J Hosp Pharm.**, v.51, p.2268-2271, 1994.

PEREZ, G. S. **Monitoramento de antifúngicos em plasma e líquido de pacientes portadores de meningite criptocócica e AIDS através de cromatografia líquida de alta eficiência UV/Vis**. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

PFÄFFENBACH, G.; CARVALHO, O. M.; BERGSTEN-MENDES G. Reações Adversas a Medicamentos como Determinante da Admissão Hospitalar. **Rev. Assoc. Med. Brasil**, São Paulo, v. 48, n. 3, p. 237-241, 2002.

RACIS, S. P.; PLESCIA, O. J.; GELLER, H. M.; SCHAFFNER, C. P. Comparative toxicities of amphotericin B and its monomethyl ester derivative on glial cells in culture. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 34, p. 1360-1365, 1990.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J. **Farmacologia**. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.

RIGO, K. G. P; PAULA, N. A evolução da farmacovigilância no Brasil. [Acta Sci. Health Sci.](#), Maringá, v. 27, n. 2, p. 131-135, 2005.

ROZENFELD, S. Farmacovigilância: elementos para a discussão e perspectivas. **Cad. Saúde Pública**, v. 14, n. 2, p. 237- 263, abr./ jun. 1998.

SANTANA, A. L. **Leishmania**. Disponível em: <<http://www.infoescola.com/doencas/leishmaniose/>> Acesso em: 25 out. 2009.

SAWAYA, B.P.; BRIGGS, J.P.; SCHNERMANN, J. Amphotericin B nephrotoxicity: the adverse consequences of altered membrane properties. **J Am Soc Nephrol** 1995;6:154-64

SCHÖFFSKI, P.; FREUND, M.; WUNDER, R.; PETERSEN, D.; KÖHNE, C.H.; HECKER, H.; SCHUBERT, U.; GANSER, A. Safety and toxicity of amphotericin B in glucose 5% or intralipid 20% in neutropenic patients with pneumonia or fever of unknown origin: randomized study. **BMJ**, v. 317, p. 379 384. 1998.

SERVALHO, G. Farmacovigilância: bases históricas, conceituais e operacionais. In: GOMES, M. J. V.; REIS, A. M. M. **Ciências farmacêuticas**: uma abordagem em farmácia hospitalar. São Paulo: Atheneu, 2000. p. 109-123.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE VIGILÂNCIA DE MEDICAMENTOS. **A farmacovigilância na agência nacional de vigilância sanitária**. São Paulo, 2004. (Boletim 44/45).

SOUZA, N. Sistema de Farmacovigilância: sua implementação. In: CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA FARMACÊUTICA, 29., 2003, São Paulo. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/>> Acesso em: 25 out. 2009.

SOUSA, M. O. **Monitorização intensiva de reações adversas a medicamentos em pacientes hospitalizados em Fortaleza- Ceará**. 2004. Mestrado em ciências farmacêuticas. (Área de concentração- farmácia clínica). Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem. Universidade Federal do Ceará, Fortaleza.

STEINBACH, W. J.; PERFECT, J. R.; SCHELL, W. A.; WALSH, T. J.; BENJAMIN, D. K. In vitro analyses, animal models, and 60 clinical cases of invasive *Aspergillus terreus* infection. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 48, p. 3217-3225, 2004.

STROM, B. L. Postmarketing surveillance and other epidemiologic uses of drug prescription data in the united states. **Annali dell Istituto Superiore de Sanità**. Vol. 27, p.235-138, 1991.

TERLEIRA, A.; PORTOLÉS, A.; GARCÍA, A. M. M. Interacciones medicamentosas, fármacos-alimentos y fármacos-pruebas de laboratorio. In: LORENZO, P.; MORENO, A.; LEZA, J. C.; LIZASOAIN, I.; MORO, M. A. **Velázquezfarmacología clínica y básica**. 17. ed. Madrid: Panamericana, 2005. p. 1077-1086.

UEHARA, R. P.; SÁ, V. H. L.; KOSHIMURA, E.T.; PRUDENTE, F. V. B.; TUCUNDUVA, L. T. C. V. M.; GONÇALVES, M. S.; SAMANO, E. S. T.; GIGLIO, A. del. Uso de anfotericina B em infusão: uma experiência preliminar da Faculdade de Medicina da Fundação ABC. **São Paulo Med. J.**, v. 123, n. 5, p. 219-222, set./nov. 2005.

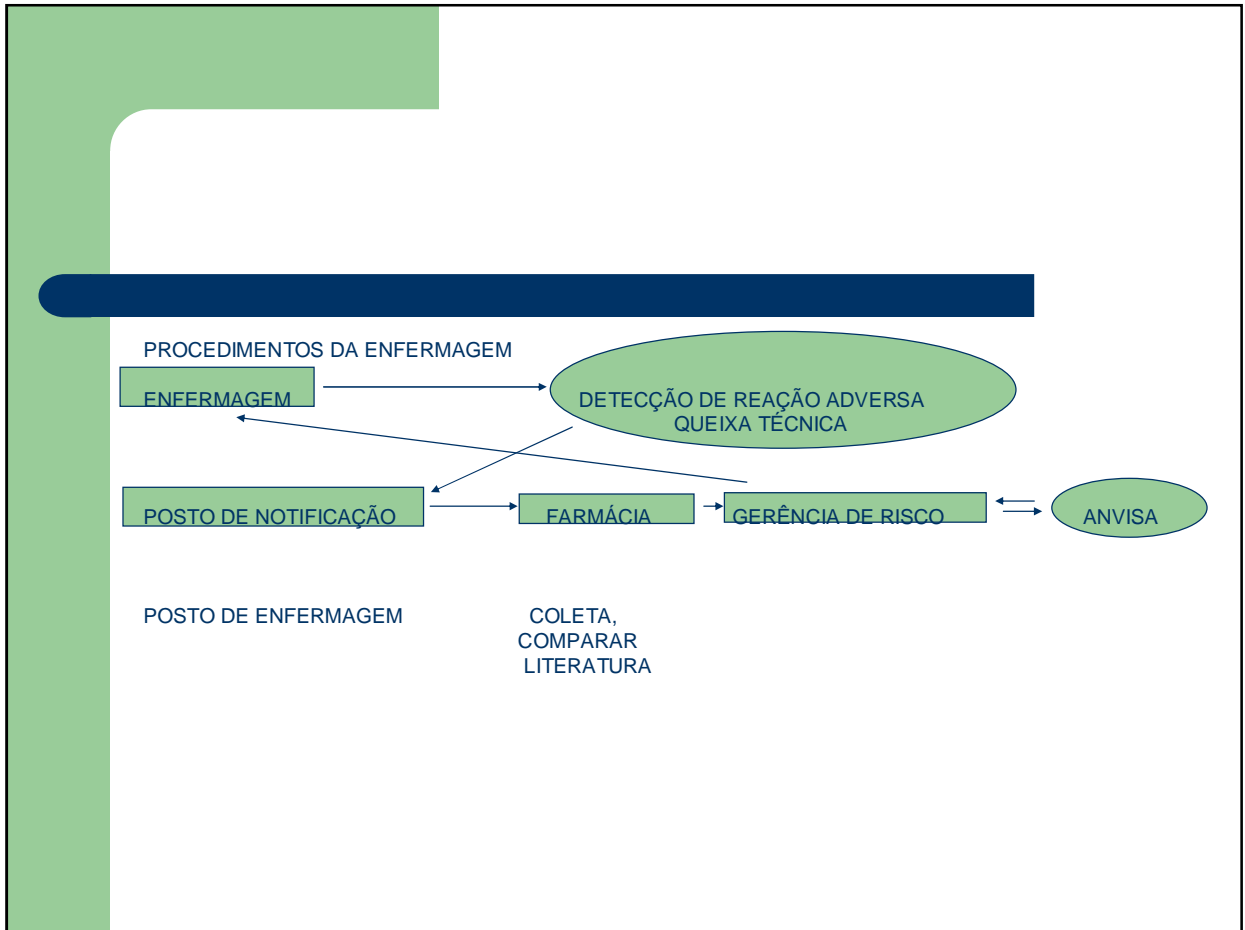
WALSH, T. J.; YELDANDI, V.; MCEVOY, M.; GONZALES, C.; CHANOCK, S.; FREIFELD, A.; SEIBEL, N. I.; WHITCOMB, P. O.; JARASINSKI, P.; BOSWELL, G.; BEKERSKY, I.; ALAK, A.; BUELL, D.; BARRET, J.; WILSON, W. Safety, tolerance, and pharmacokinetics of a small unilamellar liposomal formulation of amphotericin B (AmBisome) in neutropenic patients. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 42, p. 2391-2398, 1999.

WEIDEMAN, R. A.; MCKINNEY, W. P.; BERNSTEIN, I. H. Predictors of potential drug interactions. **Hosp. Pharm.**, n. 33, p. 835-840, 1998.

ANEXOS

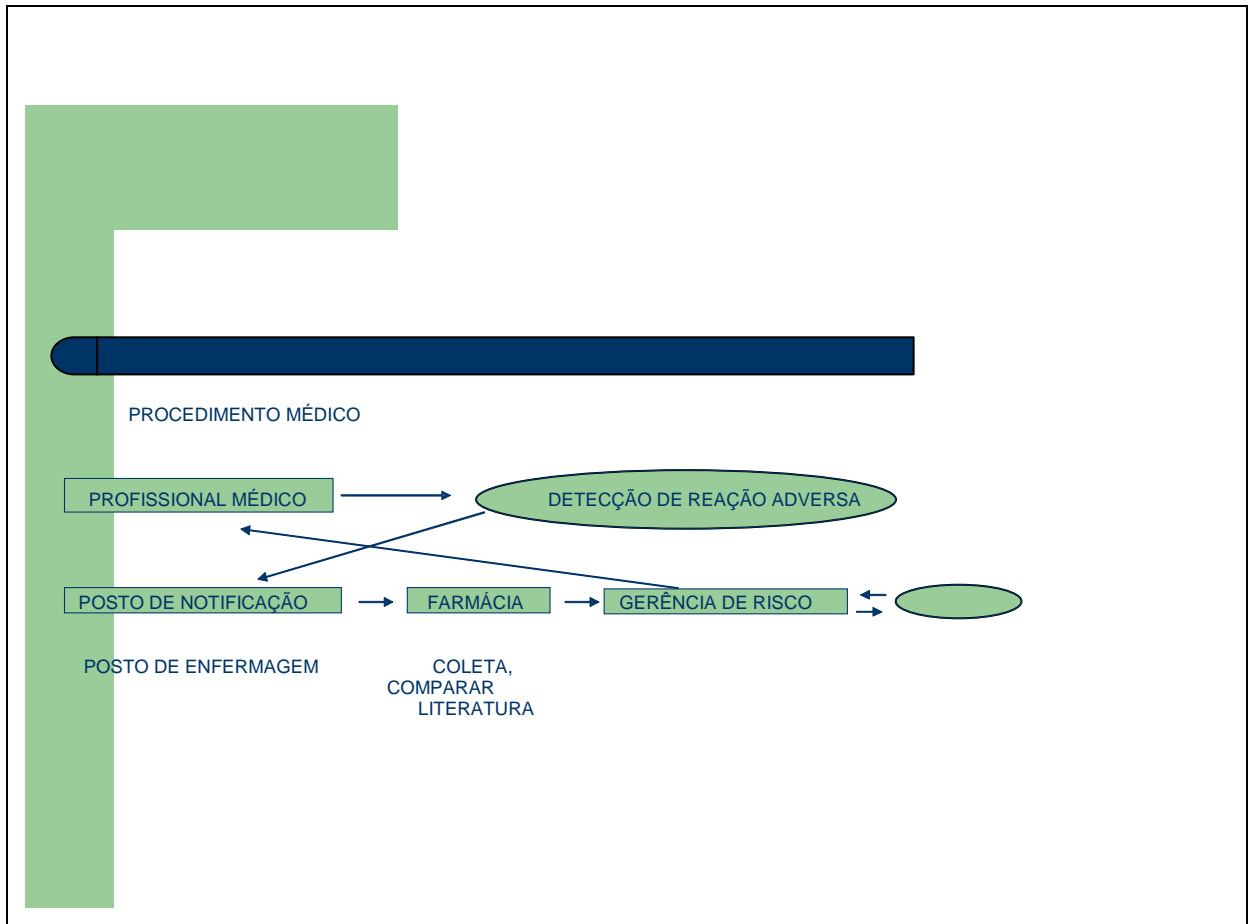
ANEXO A: Fluxo dos procedimentos de enfermagem e de farmacovigilância do Instituto de Doenças Tropicais Natan Portella.

Fonte: AMARAL, 2006.



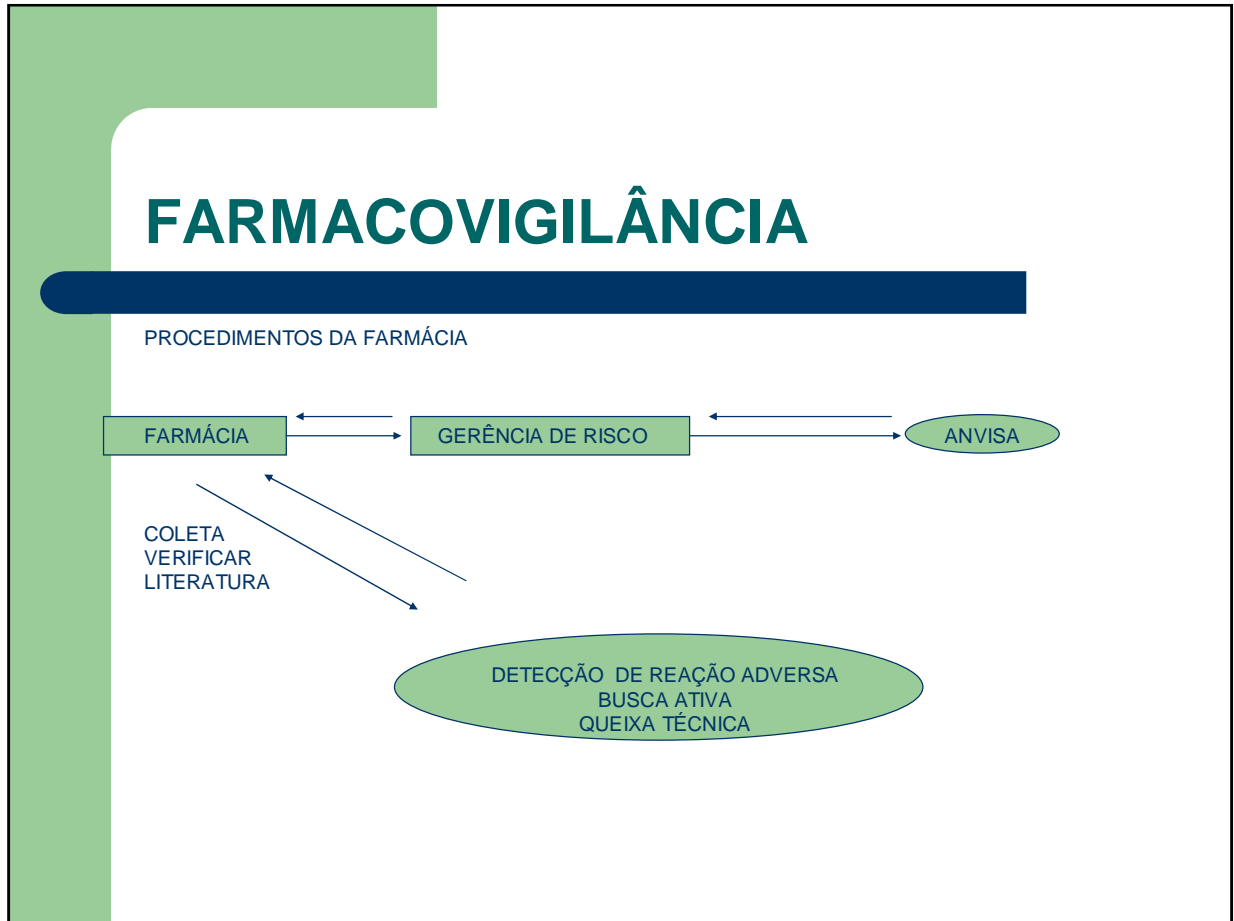
ANEXO B: Fluxo dos procedimentos médicos de farmacovigilância do Instituto de Doenças Tropicais Natan Portella.

Fonte: AMARAL, 2006

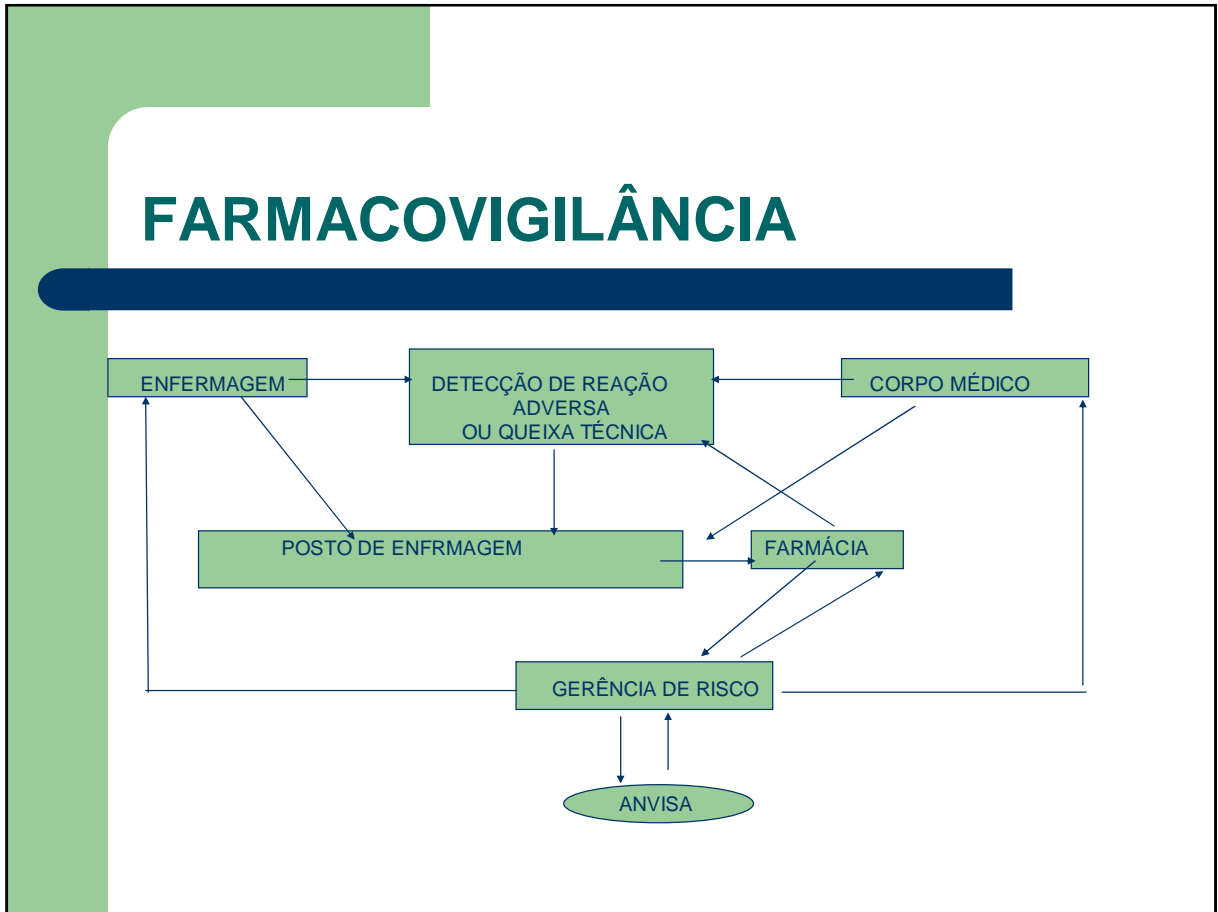


ANEXO C: Fluxo de procedimentos da farmácia hospitalar e de farmacovigilância do Instituto de Doenças Tropicais Natan Portella.


Fonte: AMARAL, 2006.



ANEXO D: Fluxo integrado das ações de farmacovigilância do Instituto de Doenças Tropicais Natan Portella.
Fonte: AMARAL, 2006.



ANEXO E: Boletim de Notificação de Reações Adversas e Queixas Técnicas padrão (ANVISA).

 ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária	Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos Formulário para Profissionais da Saúde	Notificação nº (Para uso da Anvisa) <input style="width: 100%;" type="text"/>				
NOTIFICAÇÃO DE SUSPEITA DE REAÇÃO ADVERSA A MEDICAMENTO OU DE DESVIO DA QUALIDADE DE MEDICAMENTO							
Preencha o maior número de informações possível, principalmente os campos com *. Notifique, ainda que desconheça parte da informação.							
CONFIDENCIAL							
I Suspeita de reação adversa							
A. Dados do paciente							
Nome ou iniciais* <input style="width: 150px;" type="text"/>		Idade ou data de nascimento* <input style="width: 100px;" type="text"/>					
Sexo* <input type="radio"/> Masculino <input type="radio"/> Feminino		Peso (em kg) <input style="width: 100px;" type="text"/>					
Nome da instituição, se internado <input style="width: 150px;" type="text"/>		Nº do prontuário, se internado <input style="width: 100px;" type="text"/>					
Em caso de gravidez, indique o tempo de gestação no momento da reação adversa. <input style="width: 150px;" type="text"/>							
B. Medicamentos* Cite o nome dos medicamentos de que o paciente faz uso, prescritos ou não. Inclua: automedicação, fitoterápicos, chás e outros. Cite os suspeitos em 1º lugar. Não mencione os usados para tratamento da reação.							
Nome comercial ou genérico ¹	Dose diária	Via de administração	Data início de uso	Data fim de uso	Motivo do uso	Lote	Fabricante
(1) Se o medicamento for manipulado, informe a fórmula completa, e, se genérico, é indispensável informar o fabricante.							
C. Descrição da reação adversa. Se o paciente ainda não se recuperou, assinale o campo "Data do fim" com um traço.							
Reação	Data de início da reação	Data do fim da reação	Seqüelas (se houver)				
Breve relato das reações, com dados laboratoriais relevantes.							
D. Doenças concomitantes <input type="checkbox"/> Hipertensão <input type="checkbox"/> Diabetes <input type="checkbox"/> Cardiopatia <input type="checkbox"/> Nefropatia <input type="checkbox"/> Hepatopatia <input type="checkbox"/> Etilismo <input type="checkbox"/> Tabagismo <input type="checkbox"/> Desconhecidas <input type="checkbox"/> Outras. Cite <input style="width: 150px;" type="text"/>							
Alergia ou outras reações prévias ao medicamento? <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim							
E. Informações adicionais							
1. Óbito? <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim Causa mortis <input style="width: 150px;" type="text"/>							
2. Necessitou de internação? <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não se aplica ou é desconhecido							
3. Prolongou a internação? <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não se aplica ou é desconhecido							
4. Ameaçou a vida? <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não se aplica ou é desconhecido							
5. A reação desapareceu ou melhorou após a retirada ou diminuição da dose do medicamento? <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não se aplica ou é desconhecido							
6. O evento reapareceu após reintrodução do medicamento? <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não se aplica ou é desconhecido							
7. Você notificou anteriormente este caso? <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim							
À Anvisa. Quando ___/___/___ A outro Centro de Vigilância Sanitária. Quando ___/___/___ À indústria. Quando ___/___/___							
Dados do notificador							
1. Nome <input style="width: 150px;" type="text"/>							
2. Categoria profissional <input type="checkbox"/> Médico <input type="checkbox"/> Dentista <input type="checkbox"/> Farmacêutico <input type="checkbox"/> Enfermeiro <input type="checkbox"/> Outra. Cite <input style="width: 150px;" type="text"/>							
3. N.º de inscrição no Conselho <input style="width: 150px;" type="text"/> UF <input style="width: 50px;" type="text"/>							
4. Telefone* DDD () <input style="width: 150px;" type="text"/> 5. E-mail <input style="width: 150px;" type="text"/>							
II Suspeita de desvio da qualidade							
Nome do medicamento (comercial ou genérico)* <input style="width: 150px;" type="text"/>							
Nome do fabricante* <input style="width: 150px;" type="text"/>							
Endereço completo (vide embalagem) <input style="width: 150px;" type="text"/>							
N.º do lote* <input style="width: 100px;" type="text"/> Data limite de validade do produto <input style="width: 100px;" type="text"/> Forma farmacêutica <input style="width: 100px;" type="text"/>							
Descrição detalhada do desvio*							
CNMM / Unidade de Farmacovigilância. Endereço: SEPN 515, bloco B, 2º andar, sala 2. Edifício Ômega. CEP: 70770-502 Brasília, DF Tel./fax: (61) 448-1275 ► Incluir páginas adicionais, se necessário.							

ANEXO F: Justificativa ao CEP-UFC/CE pela não-apresentação do Termo De Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE

Ilm^a. Comissão, eu Paulo Pedro do Nascimento, autor do projeto de pesquisa de título: “Toxicidade medicamentosa relacionada ao uso de Desoxicolato de Anfotericina B”, justifico por meio deste a não-apresentação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido por se tratar de um estudo retrospectivo e de análise de prontuários médicos do arquivo do Instituto de Doenças Tropicais Natan Portella – Teresina – PI, porém, apresento o Termo de Aquiescência autorizando a realização do referido estudo.

ANEXO G: TERMO DE AQUIESCÊNCIA DO INSTITUTO DE DOENÇAS TROPICAIS NATAN PORTELLA AUTORIZANDO A REALIZAÇÃO DO ESTUDO.



Memo Nº 57/2009

Teresina, 17 de novembro de 2009

Da: Supervisão de Ensino Ciência e Cultura do IDTNP
Para: Diretor Geral do IDTNP
Dr. Carlos Henrique Nery Costa

Senhor Diretor,

Em atenção à solicitação de vossa senhoria no memo nº 88/09, avaliamos o projeto de pesquisa "**Toxicidade medicamentosa relacionada ao uso de desoxicolato de anfotericina B**", de autoria de Paulo Pedro do Nascimento, aluno do curso de Mestrado em Farmacologia Clínica da Universidade Federal do Ceará, tendo como orientadora a Professora Dra. Silvânia Maria Mendes de Vasconcelos.

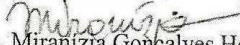
Conclusão:

1 – Trata-se de projeto de pesquisa envolvendo seres humanos, portanto deverá ser submetido a um Comitê de Ética em Pesquisa, (CEP) de acordo com a resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196 de 10/10/1996.

2 – O pesquisador deverá apresentar a esta instituição cópia do parecer do Comitê de Ética em Pesquisa, antes de iniciar o levantamento de dados, e posteriormente documento com os resultados finais do estudo.

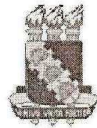
Obs. o projeto citado consta 16 folhas.

Atenciosamente,


Dra. Miranizia Gonçalves Honório
Supervisora de Ensino – IDTNP

INSTITUTO DE DOENÇAS TROPICAIS NATAN PORTELLA – IDTNP RUA GOVERNADOR
RAIMUNDO ARTUR DE VASCONCELOS 151/SUL 64.001450 TERESINA-PIAUÍ
CNPJ: 06.553564-0107/96 TEL/FAX:32212424 / 32223248a

ANEXO H: Termo de ciência do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará autorizando a realização do estudo.



Universidade Federal do Ceará
Comitê de Ética em Pesquisa

Of. Nº 350/09 Fortaleza, 04 de dezembro de 2009
Protocolo COMEPE nº 331/ 09
Pesquisador responsável: Paulo Pedro do Nascimento
Deptº./Serviço: Instituto de Doenças Tropicais Natan Portella
Título do Projeto: "Toxicidade medicamentosa relacionada ao uso de desoxicolato de anfotericina B"

Levamos ao conhecimento de V.S^a. que o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará – COMEPE, dentro das normas que regulamentam a pesquisa em seres humanos, do Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde, Resolução nº 196 de 10 de outubro de 1996 e complementares, aprovou o projeto supracitado na reunião do dia 03 de dezembro de 2009.

Outrossim, informamos, que o pesquisador deverá se comprometer a enviar o relatório final do referido projeto.

Atenciosamente,

A handwritten signature in black ink that reads 'Mirian Parente Monteiro'.

Dra. Mirian Parente Monteiro
Coordenadora Adjunta do Comitê
de Ética em Pesquisa
COMEPE/UFC