

Plano terapêutico farmacêutico para pacientes com leishmaniose tegumentar americana e visceral com foco na segurança do paciente**Pharmaceutical care plan for patients with american and visceral tegumentary leishmaniosis with a focus on patient safety**

DOI:10.34117/bjhr2n5-054

Recebimento dos originais: 10/09/2019

Aceitação para publicação: 23/10/2019

Amanda Colombo de Sousa

Farmacêutica residente em Assistência Farmacêutica Hospitalar e Clínica pela
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Endereço: Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 255 – sala 7113 - Cerqueira César, São
Paulo - SP, Brasil

Instituição: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São
Paulo

E-mail: amanda.colombo20@gmail.com

Tiago Arantes

Especialista em Farmácia Hospitalar pelas Faculdades Oswaldo Cruz

Endereço: Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 255 – sala 7113 - Cerqueira César, São
Paulo - SP, Brasil

Instituição: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São
Paulo

E-mail: drtiagoarantes@hotmail.com

Leonardo Jun Otuyama

Mestre em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo

Endereço: Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 155 – bloco 7 - Cerqueira César, São
Paulo - SP, Brasil

Instituição: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São
Paulo

E-mail: leonardo.hc.fm.usp.br

Vanusa Barbosa Pinto

Mestre em Gestão para Competitividade pela Fundação Getúlio Vargas

Endereço: Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 155 – bloco 7 - Cerqueira César, São
Paulo - SP, Brasil

Instituição: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São
Paulo

E-mail: vanusa.barbosa@hc.fm.usp.br

Marina Célia Éesper da Silva

Especialista em Farmácia Clínica pelo Instituto de Ensino Albert Einstein

Endereço: Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 255 – sala 7113 - Cerqueira César, São
Paulo - SP, Brasil

Instituição: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
E-mail: marina.celia@hc.fm.usp.br

RESUMO

A leishmaniose é uma doença infecciosa causada por protozoários do gênero *Leishmania sp.* (mais de 20 espécies) e pode se apresentar de três formas clínicas conhecidas como cutânea, mucosa (cutâneo-mucosa) e visceral (Calazar). Segundo os últimos dados divulgados pela OMS 96% dos casos de leishmaniose visceral (LV) nas Américas é reportado no Brasil, já para os casos de leishmaniose cutânea (LC) e mucosa (LM), em 2016, 17 países endêmicos do continente americano reportaram 48.915 casos, sendo que 12.690 destes foram relatados no Brasil. Quando não tratada ou tratada de forma indevida a LV pode ser fatal para o indivíduo, a LC pode permanecer por ativa por vários anos podendo até evoluir para LM. As drogas atualmente preconizadas pelo Ministério da Saúde (MS) para o tratamento das leishmaniose são antimoniato de meglumina, isetionato de pentamidina e anfotericina B (desoxicolato e lipossomal), estes fazem parte do Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica. O uso desses medicamentos seguem os protocolos nacionais e muitas vezes estão associados a efeitos adversos em pacientes. Considerando a necessidade da gestão dos recursos institucionais, a segurança no uso e administração de medicamentos, as consequências associadas ao não tratamento das leishmanioses ou a um tratamento ineficaz, é recomendado à elaboração de um plano de acompanhamento farmacêutico para pacientes com diagnóstico da doença.

Palavras-chave: Leishmaniose, Acesso aos Serviços de Saúde, Relações Profissional-Paciente, Planejamento de Assistência ao Paciente, Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos, Incompatibilidade de Medicamentos.

ABSTRACT

Leishmaniasis is an infectious disease caused by protozoa of the genus *Leishmania sp.* (more than 20 species) and can present in three clinical forms known as cutaneous, mucocutaneous and visceral (Calazar). According to the latest WHO data, 96% of the cases of visceral leishmaniasis (LV) in the Americas are reported in Brazil, for cutaneous leishmaniasis (LC) and mucosa (LM) in 2016, 17 endemic countries in the Americas reported 48,915 cases, of which 12,690 were reported in Brazil. When untreated or untreated LV can be fatal for the individual, LC may remain active for several years and may even progress to LM. The drugs currently recommended by the Ministry of Health for the treatment of leishmaniasis are meglumine antimoniate, pentamidine isethionate and amphotericin B (deoxycholate and liposomal), which are part of the Strategic Component of Pharmaceutical Care. The use of these drugs follow the national protocols and are often associated with adverse effects in patients. Considering the need to manage institutional resources, safety in the use and administration of medicines, the consequences associated with the non-treatment of leishmaniasis or ineffective treatment, it is recommended to prepare a pharmaceutical follow-up plan for patients diagnosed with the disease.

Key Words: Leishmaniasis, Health Services Accessibility, Professional-Patient Relations, Patient Care Planning, Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions, Drug Incompatibility.

1 INTRODUÇÃO

1.1 LEISHMANIOSE

A leishmaniose é uma doença infecciosa causada por protozoários do gênero *Leishmania sp.* (mais de 20 espécies) transmitidos pela picada de insetos dos gêneros *Lutzomyia sp.* e *Phlebotomus sp.* e pode se apresentar de três formas clínicas conhecidas como cutânea, mucosa (cutâneo-mucosa) e visceral (Calazar) ^(1,2). A manifestação cutânea é a forma mais atenuada da doença, que geralmente apresenta úlceras auto reparadoras, já a mucosa resulta em lesões desfigurantes. A leishmaniose visceral é a mais grave e, quando não tratada, pode resultar em desfecho fatal dos pacientes infectados, caracteriza-se por surtos irregulares de febre, perda substancial de peso, inchaço de baço e do fígado e anemia ^(3,4). Em pacientes com diagnóstico de leishmaniose cutânea, caso não tratadas, as lesões podem evoluir a cura espontânea em período de alguns meses a poucos anos, podendo também permanecer ativas por vários anos e coexistir com lesões mucosas de surgimento posterior. Com frequência, pacientes com leishmaniose mucosa referem história leishmaniose cutânea de evolução crônica curada sem tratamento ou com tratamento inadequado ^(5,6).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), as leishmanioses estão entre as doenças tropicais negligenciadas e representa um grave problema de saúde mundial devido às diversas manifestações clínicas, além do desfecho potencialmente fatal. Com exceção da Oceania, é encontrada em todos os continentes, sendo endêmica em regiões como o nordeste da África, Sul da Europa, Oriente Médio, Sudeste do México, América Central e do Sul ⁽⁷⁾. Segundo os últimos dados divulgados pela OMS 96% dos casos de leishmaniose visceral (LV) nas Américas é reportado no Brasil onde, assim como as demais leishmanioses, é classificada como doença de notificação compulsória ^(8,9). Ainda segundo o relatório publicado a LV também destaca-se pelo aumento de mortes causadas desde 2012, alcançando em 2016 uma taxa de letalidade de 7,9% no continente, considerada a mais alta quando comparada aos outros continentes. Para os casos de leishmaniose cutânea (LC) e mucosa (LM), em 2016, 17 países endêmicos do continente americano reportaram 48.915 casos, sendo que 12.690 destes foram relatados no Brasil ⁽⁸⁾.

As drogas atualmente preconizadas pelo Ministério da Saúde (MS) para o tratamento da Leishmaniose tegumentar americana (LT) (cutânea e/ou mucosa) e visceral são antimoniato de meglumina, isetionato de pentamidina e anfotericina B (desoxicolato e lipossomal). Além dessas drogas, foi incorporada a pentoxifilina como opção terapêutica para os casos de Leishmaniose mucosa, em associação ao antimoniato, conforme Portaria n° 67, de 19 de novembro de 2015, da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos ^(5,10).

1.2 ACESSO AOS MEDICAMENTOS

Medicamentos constituem estratégia principal no tratamento de doenças e são reconhecidos por seu valor tecnológico e monetário. Devido à dificuldade de acesso aos medicamentos devido ao seu custo elevado, além da complexidade de atualização dos protocolos nacionais para tratamento da leishmaniose, a OMS empreendeu esforços significativos com organizações não governamentais e fabricantes para melhorar o acesso aos medicamentos disponíveis para o tratamento. Entre suas principais realizações estão à redução do preço da anfotericina B lipossomal em 90% e do antimoniato de meglumina em 60 %, além da inclusão da anfotericina B lipossomal na Lista Modelo de Medicamentos Essenciais da OMS. No Brasil os medicamentos já constam na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) do Ministério da Saúde ^(2,11).

No Brasil tem-se o Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica que destina-se à garantia do acesso a medicamentos e insumos para controle de doenças e agravos específicos com potencial impacto endêmico, muitas vezes relacionado a situações de vulnerabilidade social e pobreza, dentre elas as leishmanioses. O Ministério da Saúde adquire e distribui esses itens aos estados e ao Distrito Federal, cabendo a esses o recebimento, o armazenamento e a distribuição aos municípios ⁽¹¹⁾.

1.3 SEGURANÇA DO PACIENTE

Segurança é a ausência de danos preveníveis ao paciente durante os processos de saúde e a redução de riscos desnecessários a níveis mínimos aceitáveis ⁽¹²⁾. Em todo o mundo, os eventos adversos no processo de assistência à saúde são frequentes. Em resposta a esse preocupante quadro, a OMS lançou, em 2004, o programa Aliança Mundial para a Segurança do Paciente, que conclama todos os países-membros a

adotarem medidas para assegurar a qualidade e segurança da assistência prestada nas unidades de saúde ⁽¹³⁾. No Brasil, pela Portaria GM/MS nº 529/2013, fica instituído o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP) que tem por objetivo geral contribuir para a qualificação do cuidado em saúde em todos os estabelecimentos de saúde do território nacional ⁽¹⁴⁾.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária publicou a RDC nº 36/2013 institui ações para a segurança do paciente em serviços de saúde. Esta normativa regulamenta aspectos da segurança do paciente como a implantação dos Núcleos de Segurança do Paciente, que tem por atribuições promover ações para a gestão de risco no serviço de saúde, estabelecer barreiras para a prevenção de incidentes nos serviços de saúde desenvolver ações para a integração e a articulação multiprofissional no serviço de saúde ⁽¹⁵⁾.

1.4 PLANO TERAPÊUTICO

A Organização Nacional de Acreditação (ONA) em seu Manual Brasileiro de Organizações Prestadoras de Serviço de Saúde define plano terapêutico como “Conjunto de alternativas terapêuticas, definidas a partir dos problemas apresentados pelo paciente, com enfoque multiprofissional e interdisciplinar na definição de ações para a resolução, prazos, metas e resultados esperados” ⁽¹⁶⁾.

2 JUSTIFICATIVA

Considerando a necessidade da gestão dos recursos institucionais e os farmacêuticos como gestores do processo medicamentoso devem responsabilizar-se pela racionalização do uso dos medicamentos, a segurança no uso e administração de medicamentos, as consequências associadas ao não tratamento das leishmanioses ou a um tratamento ineficaz, é recomendado à elaboração de um plano de acompanhamento farmacêutico para pacientes internados com diagnóstico da doença.

3 OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

Propor um plano terapêutico farmacêutico voltado aos pacientes com diagnóstico de leishmaniose visceral e tegumentar americana (mucosa e/ou cutânea) com internação hospitalar.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar o tratamento padronizado para cada tipo de leishmaniose tais como posologia usual, período de tratamento e possíveis ajustes na farmacoterapia.
- Identificar os principais eventos adversos associados aos medicamentos padronizados para tratamento das leishmanioses;
- Identificar potenciais interações e incompatibilidades associadas aos medicamentos utilizados na farmacoterapia;
- Estabelecer parâmetros para acompanhamento e pontos de intervenção farmacêutica.

4 METODOLOGIA

Realizada revisão bibliográfica utilizando como fonte artigos em periódicos científicos, livros, dissertações e resumos em congresso que tenham como foco temas com os critérios de inclusão deste trabalho.

Os seguintes bancos de dados foram pesquisados para estudos publicados:

- MEDLINE (PubMed);
- Web of Science.
- Websites de organizações relevantes incluem: World Health Organization (WHO), Infectious Diseases Society of America, Ministério da Saúde, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec), Centro de Vigilância Sanitária (CVS);
- Up to Date®;
- Micromedex®.

4.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

A revisão considerou estudos quantitativos e qualitativos que continham intervenções na farmacoterapia envolvida de pacientes com leishmaniose visceral e/ou tegumentar americana. Estudos que avaliavam eventos adverso e/ou interações com os medicamentos envolvidos no tratamento. Parâmetros laboratoriais a serem monitorados em pacientes em tratamento com os medicamentos; e manejo do tratamento farmacológico em pacientes com ou sem comorbidades.

As interações foram obtidas pelo Micromedex®, Up to Date® e literatura, sendo estas agrupadas conforme reação adversa.

4.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos da revisão estudos que:

Não abordaram os cuidados e precauções no uso dos medicamentos de pacientes com diagnóstico de leishmaniose.

5 PLANO TERAPÊUTICO

O tratamento para leishmaniose tegumentar americana (figura 1) e leishmaniose visceral são, respectivamente, descritos no Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana (2017) ⁽⁶⁾ e no Manual de Vigilância e Controle de Leishmaniose Visceral (2014) ⁽⁵⁾. Nos casos de coinfeção pelo HIV o manejo deve ser feito segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos (2018) ⁽¹⁷⁾ do MS, sendo que o tratamento para pacientes imunossuprimidos segue o mesmo fluxo.

A farmacoterapia deve ser indicada conforme a forma clínica com o apoio do diagnóstico laboratorial e obedecendo aos critérios estabelecidos para cada situação ⁽⁶⁾.

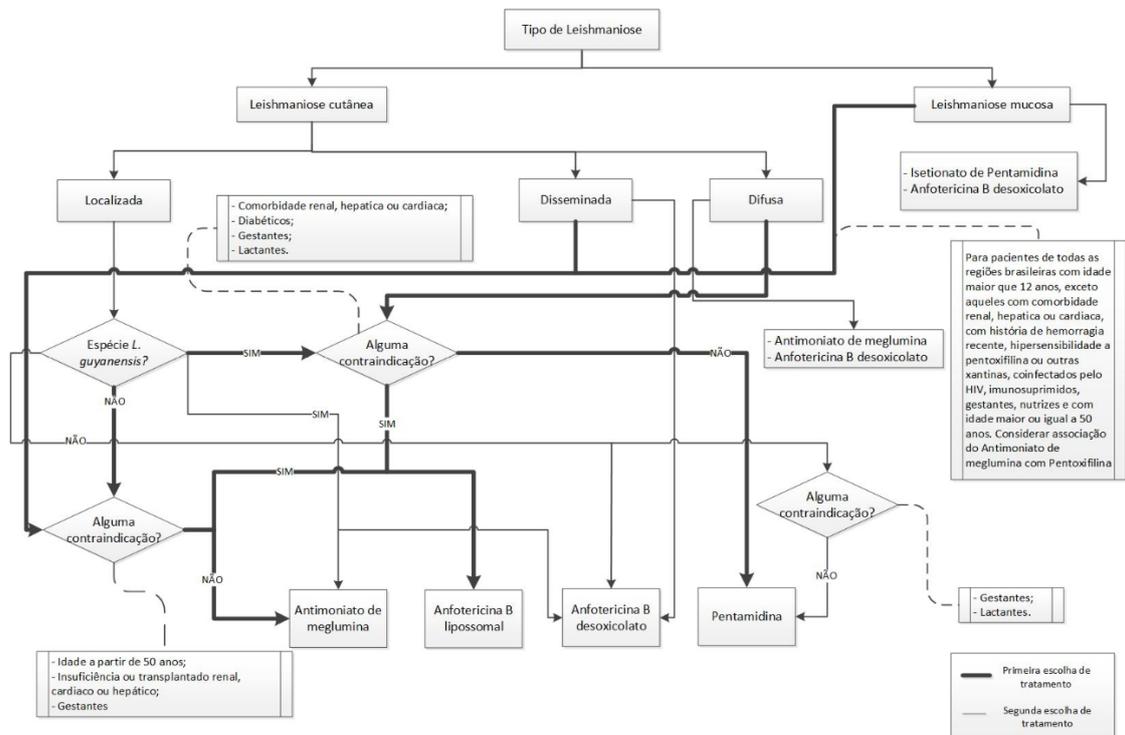


Figura 1 – Tratamento Leishmaniose Tegumentar Americana

No tratamento para leishmaniose visceral o antimônio pentavalente é o fármaco de primeira escolha para o tratamento, exceto em algumas situações, nas quais se recomenda o uso da anfotericina B, prioritariamente em sua formulação lipossomal. Para pacientes coinfectados com HIV o fármaco de primeira escolha é a anfotericina B ^(5,18).

As propostas dos pontos para intervenção e parâmetros de acompanhamento do farmacêutico foram elaboradas considerando tanto os medicamentos quanto as atividades desenvolvidas no setor de farmácia clínica que são: reconciliação medicamentosa, avaliação farmacêutica de prescrição médica e seguimento farmacoterapêutico, orientação de alta e notificação de eventos adversos.

5.1 ANTIMONIAL PENTAVALENTE

Comercializado no Brasil na forma de antimoníato de meglumina, exerce atividade leishmanicida com mecanismo de ação ainda não elucidado, mas acredita-se que várias enzimas de *Leishmania spp* sejam inibidas seletivamente. Esse agente aparentemente inibe a fosfofrutoquinase, com subsequente bloqueio da produção de adenosina trifosfato ^(6,18).

A OMS recomenda que dose de tratamento seja calculada em miligramas de antimônio pentavalente (Sb^{+5}) por quilograma de peso corporal por dia ($mg\ Sb^{+5}/kg/dia$). A dose de tratamento para leishmaniose tegumentar americana varia de 10 a 20 $mg\ Sb^{+5}/kg/dia$, já para leishmaniose visceral recomenda-se que sejam administrados 20 $mg\ Sb^{+5}/kg/dia$. A dose máxima corresponde a 3 ampolas ao dia do medicamento (1215 mg de Sb^{+5}). No primeiro tratamento recomenda-se o uso entre 20 a 30 dias dependendo do tipo de leishmaniose ^(6,18).

Normalmente os efeitos adversos associados ao tratamento são de leves a moderados, os mais comuns são mialgias, artralgias, cefaleia, anorexia, náusea e febre. Porém, em doses mais altas (20 $mg\ Sb^{+5}/kg/dia$), o medicamento pode atingir seu limiar de toxicidade, ocasionando alterações cardíacas, hepáticas, pancreáticas ou renais que indiquem modificação ou interrupção do tratamento. Dessa forma, deve-se realizar o acompanhamento dos parâmetros bioquímicos, com atenção às alterações laboratoriais como aumento das enzimas alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), fosfatase alcalina, amilase, lipase, ureia e creatinina, diminuição da hemoglobina e de leucócitos ^(6,19).

Com relação à via de administração, estudos relatam a ocorrência de dor intensa no local da administração intramuscular e intralesional do medicamento. Quanto a

administração intravenosa há estudos que relatam trombocitopenia, flebite e edema. Assim recomenda-se que durante o seguimento de pacientes com prescrição de administração por via endovenosa, quando não prescrito, recomendar a inclusão de soro glicosado 5% como diluente e velocidade de infusão de aproximadamente 30 minutos facilitando a administração e reduzindo reações infusionais. Ainda com relação a via de administração intralesional e intramuscular pode-se recomendar a inclusão de anestésico local para a redução de dor no local da aplicação, ainda em relação a via intramuscular recomenda-se alternância dos locais de aplicação, preferindo região glútea ^(6,18,20).

As interações deste medicamento são desconhecidas, entretanto recomenda-se maior atenção ao uso concomitante de medicamentos que prolongam o intervalo QT (ex. amiodarona e antidepressivos tricíclicos) ⁽¹⁸⁾, portanto a conciliação medicamentosa desses pacientes pode ser uma importante estratégia para minimizar eventuais interações.

5.2 PENTOXIFILINA

Atua como coadjuvante na farmacoterapia exercendo efeito imunomodulador, tendo como desfecho a cura em menor tempo quando comparado com tratamento convencional. Deve estar sempre em associação com antimonialto ⁽⁶⁾.

A dose usual de tratamento é de 400 mg de 2 a 3 x dia, após as refeições. Não há estudos dos efeitos de pentoxifilina 400 mg administrada por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente pela via oral. Para pacientes com função renal alterada (clearance de creatinina abaixo de 30 mL/min), a dose pode ser reduzida de 30% e 50%, conforme tolerância do paciente ao medicamento ^(6,21).

Os eventos adversos clínicos associados ao tratamento incluem rubor facial com sensação de calor (*flush*) e distúrbios gastrintestinais como náusea, vômito ou diarreia ⁽¹⁹⁾. Entre as principais interações consta o uso concomitante de pentoxifilina com insulinas e antidiabéticos orais podendo ocasionar potencialização do efeito hipoglicemiante, além de aumento da atividade anticoagulante quando associada a antagonistas da vitamina K (varfarina) e hipotensão com a administração de anti-hipertensivos e outros medicamentos que diminuam a pressão arterial ^(21,22).

5.3 ANFOTERICINA B

A anfotericina B é um antifúngico poliênico com atividade leishmanicida tanto intra como extracelular, demonstrada em testes *in vitro*. Para tratamento o Ministério da Saúde dispensa a anfotericina B desoxicolato e a anfotericina B lipossomal ⁽²³⁾.

O uso da apresentação desoxicolato está associado a maior toxicidade, principalmente nefrotoxicidade e eventos adversos associados a infusão do medicamento, o que ocasiona na necessidade de administração de doses menores do medicamento. Assim, há a apresentação lipossomal que permite a infusão de doses diárias maiores e com redução dos efeitos adversos ⁽²⁴⁾.

5.4 ANFOTERICINA B DESOXICOLATO

Segundo o manual de vigilância da leishmaniose tegumentar do Ministério da Saúde a dose de tratamento com anfotericina B desoxicolato varia de 0,7 a 1,0 mg/kg/dia (dose máxima diária de 50 mg). Para o tratamento da LV deve-se administrar 1 mg/Kg/dia, durante 14 a 20 dias ^(6, 25).

5.5 ANFOTERICINA B LIPOSSOMAL

Para o uso da apresentação lipossomal o MS possui uma lista de indicações para utilização em LV que inclui pacientes que atendam a pelo menos um dos critérios: idade menor que 1 ano ou maior que 50 anos; escore de gravidade clínico > 4 ou clínico – laboratorial > 6; insuficiência renal ou cardíaca; intervalo QT corrigido maior que 450 ms; uso concomitante de medicamentos que alteram o intervalo QT; hipersensibilidade aos demais medicamentos utilizados pra o tratamento da LV; infecção pelo HIV; comorbidades que comprometem a imunidade; uso de medicamentos imunossupressores; falha terapêutica aos outros medicamentos utilizados pra o tratamento da LV; gestantes ⁽²⁵⁾.

Para o tratamento da LT pode ser utilizada como primeira escolha desde que o paciente tenha idade a partir de 50 anos; insuficiência renal, cardíaca e hepática; transplantados renais, cardíacos e hepáticos, gestantes ⁽⁶⁾.

Segundo o manual de vigilância da leishmaniose tegumentar do Ministério da Saúde a dose de tratamento varia entre 2 a 5 mg/Kg/dia, não há dose máxima e o tratamento deve se estender até o paciente atingir a dose total acumulada de 25 a 40

mg/Kg ⁽⁶⁾. Para o tratamento da LV, quando dentro dos critérios de indicação, a dose corresponde a 3 mg/Kg/dia, durante 7 dias ou 4 mg/Kg/dia durante 5 dias ⁽²⁵⁾.

As anfotericinas devem ser administradas por via endovenosa, suas reconstituições realizadas em água estéril para injeção, sendo necessário volume de 10 mL para a desoxicolato (solução concentrada de 5 mg/mL) e de 12 mL para a lipossomal (4 mg/mL) e, devido ao risco de precipitação com outras soluções, devem ser diluídas apenas em glicose 5%. Para infusão pode-se utilizar filtros de membrana, entretanto devido as características da suspensão o diâmetro médio do poro deverá ser de 1 micra ou maior, uma vez que em filtros com diâmetro menor há risco de extração de quantidade significativa do medicamento. As soluções diluídas devem ter a concentração máxima de 0,1 mg/mL para anfotericina desoxicolato e 2,0 mg/mL para a lipossomal e o período de infusão entre 2 a 6 horas para a primeira e de até 2 horas para a segunda. Para a prevenção de reações infusionais é recomendada a administração de pré-medicação com difenidramina, anti-inflamatório (ex. dipirona) e/ou hidrocortisona, ainda recomenda-se a pré-infusão de solução salina (500 mL à 1.000 mL) com 10 mL de cloreto de potássio 19,1%, para diminuição da dor, além redução da lesão renal e hipocalcemia ^(16, 23, 26).

Os efeitos adversos mais frequentes associados ao uso das anfotericinas podem ser febre, cefaleia, tremores, cianose, hipotensão, distúrbio de comportamento, calafrios, náuseas, vômitos, hipomagnesemia, hipopotassemia e flebite no local da infusão. Outros importantes são anorexia, comprometimento da função renal, anemia, leucopenia e alterações cardíacas. Assim recomenda-se monitoramento do nível sérico de eletrólitos (principalmente potássio e magnésio), componentes sanguíneos, função renal e hepática. Realizar reposição de potássio e magnésio quando indicado e suspender o tratamento quando o valor de creatinina estiver acima de duas vezes o maior valor de referência, devendo ser retomado quando os níveis de creatinina reduzirem ⁽⁶⁾.

Em relação a interação medicamentosa recomenda-se cuidado com o uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos (ex. aminoglicosídeos), os que podem potencializar a hipocalcemia (ex. diuréticos de alça e tiazídicos, corticoides) ^(22,23,26).

5.6 ISETIONATO DE PENTAMIDINA

Pertencente ao grupo das diamidinas aromáticas, sendo utilizada no tratamento da leishmaniose tegumentar. O medicamento pode ser administrado por via endovenosa em infusão lenta ou pela via intramuscular na dose de 3 a 4 mg/Kg/dia (dose máxima diária:

300 mg), em dias alternados, de três a dez doses dependendo da região e da forma clínica. Este medicamento é contraindicado em gestantes, lactantes, crianças menores de 1 ano, indivíduos com diabetes *mellitus*, intolerância à glicose, insuficiência renal, insuficiência hepática, doenças cardíacas ou hipersensibilidade aos componentes do medicamento ^(6,27).

Entre os eventos adversos pode-se destacar náuseas, vômitos, tontura, adinamia, mialgias, cefaleia, hipotensão, lipotímias, síncope, hipoglicemia e hiperglicemia, dor muscular e abdominal, dor de cabeça, astenia, fadiga e alterações no paladar (gosto metálico ou amargo). Entre as reações graves podem ocorrer como pancreatite, arritmias cardíacas, leucopenia, trombocitopenia, insuficiência renal aguda, hipocalcemia e taquicardia ventricular e choque anafilático ^(6,18). Assim durante o tratamento destes pacientes monitorar função renal, pancreática e glicemia antes, durante e no final do tratamento. O diabetes mellitus pode se manifestar a partir da administração da dose total de 2 g ^(6,19).

Com relação à via de administração estudos apontam dor intensa, induração e abscessos no local da administração intramuscular do medicamento, já quanto à administração intravenosa do medicamento há estudos que relatam trombocitopenia, flebite e edema. Para a via endovenosa recomenda-se o uso de volume entre 50 a 250 mL de solução glicosada 5% ou solução salina 0,9% e a infusão por no mínimo 60 minutos ⁽⁶⁾.

Em relação às interações medicamentosas recomenda-se cuidado ao uso concomitante de medicamentos que prolonguem o intervalo Q-T ^(22,28).

6 CONCLUSÃO

Esta revisão bibliográfica sugere os principais parâmetros para o acompanhamento de pacientes em tratamento de leishmaniose visceral e/ou tegumentar americana visando uma farmacoterapia segura. Os resultados mostram que devido as particularidades de cada medicamento (dose, via de administração, diluentes e entre outros), assim como seus efeitos adversos, embora ainda faltem dados para alguns medicamentos, e interações medicamentosas é importante o acompanhamento da farmacoterapia, além da notificação dos eventos adversos, pelo farmacêutico.

Medicamento	Dose	Cuidados na administração	Parâmetros de acompanhamento	Interações medicamentosas
Antimonial Pentavalente	LTA - 10 a 20 mg Sb+5/Kg/dia IV, IM ou IL de 20 a 30 dias LV - 20 mg Sb+5/Kg/dia IV ou IM por 20 dias Máxima: 1215 mg de Sb+5 (3 ampolas)	IV: diluição em soro glicosado 5% e velocidade de infusão de aproximadamente 30 minutos IL e IM: administração prévia de anestésico local IM: alternância dos locais de aplicação (preferindo região glútea)	Acompanhamento dos parâmetros bioquímicos, enzimas alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), fosfatase alcalina, amilase, lipase, ureia e creatinina, diminuição da hemoglobina e de leucócitos.	- Medicamentos que prolongam o intervalo Q-T
Pentoxifilina	LTA - 400 mg de 2 a 3 x dia, VO	Administração após às refeições Uso associado à antimoniatto de meglumina	Acompanhamento da função renal (ClCr < 30 mL/min): ajuste de dose entre 30% a 50% da recomendada	- Insulinas e antidiabéticos - Antagonistas da vit. K - Anti-hipertensivos e outros medicamentos que diminuam a pressão arterial
Anfotericina B desoxicolato	LTA - 0,7 a 1,0 mg/kg/dia IV (Dose Acumulada: 25 a 40 mg/kg) LV - 1 mg/Kg/dia, IV durante 14 a 20 dias Dose máxima: 50 mg	- Pré - medicação: cloreto de sódio 0,9% (500 mL à 1.000 mL) + difenidramina, anti-inflamatório e/ou hidrocortisona + 10 mL cloreto de potássio 19,1% - Reconstituição: 10 mL de água estéril - Diluição: diluição em soro glicose 5% (concentração máxima: 0,1 mg/mL) - Período de infusão: entre 2 a 6 horas	Monitoramento do nível sérico de eletrólitos (principalmente potássio e magnésio), componentes sanguíneos, função renal e hepática.	- Medicamentos nefrotóxicos - Medicamentos que podem potencializar a hipocalcemia
Anfotericina B lipossomal	LTA - 2 a 5 mg/Kg/dia IV (Dose Acumulada: 25 a 40 mg/Kg)	- Pré - medicação: cloreto de sódio 0,9% (500 mL à 1.000 mL) + difenidramina, anti-inflamatório e/ou		

		- Reconstituição: 12 mL de água estéril - Diluição: diluição em soro glicose 5% (concentração máxima: 2,0 mg/mL) - Período de infusão: 2 horas		
Isetionato de Pentamidina	LTA: 3 a 4 mg/Kg/dia, IV ou IM em dias alternados Dose máxima: 300 mg	IV: diluição entre 50 a 250 mL de solução glicosada 5% ou solução salina 0,9% e a infusão por no mínimo 60 minutos	Monitorar função renal, pancreática e glicemia antes, durante e no final do tratamento	- Medicamentos que prolongam o intervalo Q-T

Tabela 1 – Resumo de Parâmetros de Acompanhamento

REFERÊNCIAS

Silva Junior GB da, Barros EJG, Daher EF. Kidney involvement in leishmaniasis — a review. *Braz J Infect Dis* [Internet]. 2014 Aug [citado em 26 Jun 2018]; 18(4): 434-440. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-6702014000400434&lng=en

World Health Organization. Leishmaniasis [Internet]. 2018 [citado 30 out 2018]. Disponível em: <https://www.who.int/leishmaniasis/en/>

Alemayehu B, Alemayehu M. Leishmaniasis: A Review on Parasite, Vector and Reservoir Host. Health Sci J [internet]. 2017 Aug [citado 26 Jun 2018]; 11(4):4. Disponível em: <http://www.hsj.gr/medicine/leishmaniasis-a-review-on-parasite-vector-and-reservoir-host.php?aid=20131>

Aronson N, Herwaldt BL, Libman M, et al. Diagnosis and Treatment of Leishmaniasis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. 2017; 96(1):24-45.

Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral. Brasília; 2006. 1

Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar. Brasília; 2017.

Torres-Guerrero E, Quintanilla-Cedillo MR, Ruiz-Esmenjand J, Arenas R. Leishmaniasis: a review. F1000Research [Internet]. 2017 Mai [citado 26 jun 2018];6. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5464238/>

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM no 204, de 17 de fevereiro de 2016 Define a Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional, nos termos do anexo, e dá outras providências. In: Diário Oficial da União. Brasília; 2016, n.32, Seção I, p. 23

Organização Pan-Americana da Saúde. Leishmanioses: Informe Epidemiológico nas Américas. Washington: Organização Pan-Americana da Saúde [Internet]. 2018 Feb [citado 26 jun 2018];6. Disponível em: www.paho.org/leishmaniasis

Consultas Públicas - CP no 37/2016 - Miltefosina para o tratamento da Leishmaniose tegumentar [Internet]. 2016 Dec [citado 26 jun 2018]. Disponível em: <http://conitec.gov.br/consultas-publicas-cp-n-37-2016>

Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais : RENAME 2017. Brasília; 2017.

World Health Organization. Leishmaniasis [Internet]. 2019 [citado 14 abr 2019]. Disponível em: <https://www.who.int/leishmaniasis/en/>

Protocolo de Segurança na Prescrição, uso e Administração de Medicamentos [Internet]. [citado 26 jun 2018]. Disponível em: <https://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/publicacoes/item/seguranca-na-prescricao-uso-e-administracao-de-medicamentos>

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM nº 529, de 1º de abril de 2013. Institui o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP). In: Diário Oficial da União. Brasília; 2013, n.62, Seção I, p. 43

Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. RDC nº 36, de 25 de julho de 2013. In: Diário Oficial da União. Brasília; 2013, n.143, Seção I, p. 32

Organização Nacional de Acreditação. Manual Brasileiro de Organizações Prestadoras de Serviço de Saúde, 2018

Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. Brasília; 2018.

Antimoniato de meglumina (Glucantime®) [bula]. São Paulo: Sanofi-Aventis. Fevereiro de 2015. Disponível em: http://anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=991282015&pIdAnexo=2435258

Oliveira LF, Schubach AO, Martins MM, Passos SL, Oliveira RV, Marzochi MC, Andrade CA. Systematic review of the adverse effects of the cutaneous leishmaniasis treatment in the New World. *Acta Tropica*. Maio de 2011. 118: 87-96

Heras MJ, Monge MB, Pinart M, Lopez Pereira P, Reveiz L, Garcia EC. Interventions for Old Cutaneous Leishmaniasis (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews. Dezembro de 2017. 12

Pentoxifilina [bula]. São Paulo: EMS S/A. Abril de 2016. Available from: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=16049072016&pIdAnexo=3357860

Lexi-Comp Online™. UpToDate, Inc. Wolters Kluwer Health. Wolters Kluwer. Disponível em: <http://www.uptodate.com/crsql/interact/frameset.jsp>.

Anfotericina B (Unianf®) [bula]. São Paulo: União Química Farmacêutica Nacional. Outubro de 2015. Disponível em: http://anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=9032052015&pIdAnexo=2892182

Hamill RJ. Amphotericin B Formulations: A Comparative Review Of Efficacy and Toxicity. Springer International Publishing Switzerland. Julho de 2013. 73: 919-934

Brasil. Ministério da Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde: volume único [recurso eletrônico]/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços - 2.ed.-Brasília: Ministério da Saúde 2017.

Anfotericina B lipossomal (AmBisome®) [bula]. São Paulo: United Medical Ltda. Outubro de 2015. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=12952452016&pIdAnexo=3125788

de Paula CDR, Sampaio JHD, Cardoso DR, Sampaio RNR. Estudo comparativo da eficácia de isotionato de pentamidina administrada em três doses durante uma semana e de N-metil-glucamina 20mgSbV/kg/ dia durante 20 dias para o tratamento da forma cutânea da leishmaniose tegumentar americana. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 36(3):365-371, mai-jun, 2003. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v36n3/16338.pdf>

Pentamidina (Pentacarinat®) [bula]. Reino Unido: Sanofi. Setembro de 2014. Disponível em: <https://www.medicines.org.uk/emc/files/pil.977.pdf>

