

ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO DE PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA NA INTERNAÇÃO PEDIÁTRICA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

LAURA ALEGRIA MARTINS¹
LUCIANA DOS SANTOS²

1. Bolsista da Unidade de Assistência Farmacêutica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), CEP 90035-903, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.
2. Farmacêutica responsável pela unidade de internação pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Autor responsável: L. Santos. E-mail: lusantos@hcpa.ufrgs.br

INTRODUÇÃO

Fibrose cística ou mucoviscidose é uma doença sistêmica, hereditária, autossômica recessiva, caracterizada pelo aumento na produção de secreções mucosas e espessas que depositadas em alguns órgãos causa doença pulmonar obstrutiva crônica, disfunções no trato digestivo como insuficiência pancreática secundária com má digestão/má absorção e conseqüente desnutrição secundária, além de aumento nos níveis de eletrólitos no suor¹⁴.

A doença pulmonar nos portadores de fibrose cística caracteriza-se pela disfunção das glândulas exócrinas produtoras de muco nos pulmões produzindo secreções anormais que entopem as vias aéreas e permitem a multiplicação de bactérias. A colonização e infecção respiratória são ocasionadas por espécies bacterianas como *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Burkholderia cepacia*^{2,12}. O *Staphylococcus aureus* metilina resistente (MRSA) vem se tornando o principal patógeno infectante entre estes pacientes, requerendo cursos maiores de antibióticos e internações cada vez mais prolongadas⁶. A antibioticoterapia endovenosa é a terapia de escolha para as exacerbações pulmonares (febre, dispnéia, alteração no escarro)¹.

As manifestações digestivas são, na sua maioria, decorrentes da insuficiência pancreática e ocasionam diarreia crônica com fezes volumosas, gordurosas, de odor característico podendo levar à desnutrição¹².

A diminuição da morbidade e o aumento da sobrevida dos pacientes refletem de maneira significativa o advento de novas modalidades terapêuticas que auxiliam no diagnóstico e aprimoram a qualidade do tratamento do paciente¹⁵.

Para alcançar essa sobrevida, deve-se incluir à terapia a prevenção e o manejo dos problemas pulmonares através do tratamento farmacológico visando à profilaxia das infecções, acompanhamento nutricional, fisioterapia respiratória, bem como a participação de uma equipe multidisciplinar altamente qualificada¹⁴. O tratamento adequado, além de retardar a progressão das lesões pulmonares, melhora o prognóstico e aumenta a qualidade de vida destes pacientes.

Considerando estes fatos, o presente trabalho tem como objetivo determinar o perfil dos pacientes portadores de Fibrose cística nas unidades pediátricas do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, analisando-se, dessa forma, o acompanhamento farmacoterapêutico apresentado durante o período de internação.

MATERIAIS E MÉTODOS

A Unidade de Assistência Farmacêutica (UNAF), integrada ao Serviço de Farmácia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) realizou estudo analítico, durante o período de março a novembro de 2004, através da análise das prescrições médicas de pacientes pediátricos portadores de Fibrose cística.

Foram incluídos no estudo pacientes pediátricos com mucoviscidose, dos sexos masculino e feminino presentes nas unidades de internação, que tiveram suas prescrições médicas analisadas semanalmente. Idade, peso e motivo da internação foram coletados a partir do prontuário médico.

Os dados foram reunidos em formulário padronizado para o estudo, incluindo-se alguns critérios para análise da prescrição tais como: medicamentos utilizados, via de administração, tempo de internação, antimicrobianos mais prescritos, interações e incompatibilidades medicamentosas encontradas, reações adversas apresentadas e medicamentos envolvidos. Os microorganismos envolvidos na colonização/infecção do sistema respiratório dos pacientes também foram identificados e incluídos no estudo.

A análise das prescrições médicas quanto ao potencial risco para interações e incompatibilidades medicamentosas foi realizada a partir de consulta as bases de dados Microdex® e Drug Interaction Facts (TATRO).

Os dados foram analisados pelo farmacêutico clínico da unidade de internação pediátrica que avaliou a necessidade de registro das interações e incompatibilidades medicamentosas encontradas em prontuário, contribuindo para a racionalidade da farmacoterapia oferecida ao paciente portador de Fibrose cística.

impedindo a dosificação exata do medicamento e influenciando até mesmo no aspecto da formulação, tornando-o inaceitável do ponto de vista estético. Tais reações podem apresentar-se como precipitação, floculação ou alteração da cor da mistura e podem se desenvolver entre as substâncias ativas, coadjuvantes (excipientes) da formulação ou mesmo entre os medicamentos e os componentes do material da embalagem ou impurezas.

Segundo a sua origem e manifestação, as incompatibilidades podem ser classificadas em: físicas e químicas. As químicas caracterizam-se pela transformação parcial ou total das substâncias associadas, formando compostos secundários, com novas propriedades químicas e, conseqüentemente novas propriedades farmacodinâmicas. Das classes de incompatibilidades, essa é a que merece maior atenção, não só por ser a mais freqüente, como, também pelos grandes prejuízos que pode acarretar à reputação do médico, farmacêutico que prepara o medicamento e, acima de tudo, às condições do paciente. As físicas referem-se à não miscibilidade da mistura^{4, 9, 11, 17}.

O número de incompatibilidades medicamentosas encontradas foi de 694, sendo a média de incompatibilidades encontradas por prescrição de aproximadamente 0,8. Dentre as encontradas, apenas 36 (5,2%) foram consideradas relevantes para registro em prontuário, sendo média de incompatibilidades registradas por prescrição aproximadamente 0,04. Levando-se em consideração as rotinas preconizadas nos setores de enfermagem, somente foram notificadas as incompatibilidades medicamentosas em Y para administração parenteral, não sendo, portanto, registradas as incompatibilidades encontradas em seringa ou em solução que, apesar de também se apresentarem potencialmente susceptíveis a ocorrência deste tipo de reação, não se configuram como prática realizada nas enfermarias pediátricas do HCPA.

As classes de medicamentos que apresentaram maior número de interações e incompatibilidades medicamentosas estão demonstradas na tabela 3.

Tabela 3. Interações/Incompatibilidades mais encontradas

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	INCOMPATIBILIDADES MEDICAMENTOSAS
Aminoglicosídeos X ATB β- Lactâmicos	Aminoglicosídeos X ATB β- Lactâmicos
Aminoglicosídeos X Cefalosporinas	Aminoglicosídeos X Cefalosporinas
Aminoglicosídeos X Imunossuppressores	Antialérgicos X Corticosteróides
Aminoglicosídeos X ATB Glicopeptídeos	ATB β- Lactâmicos X ATB Glicopeptídeos
Antieméticos X Imunossuppressores	Cefalosporinas X ATB Glicopeptídeos

Quanto à definição de reação adversa a medicamentos (RAM) a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) estabelece como "Qualquer efeito nocivo, não intencional e indesejado de uma droga observado com doses terapêuticas habituais em seres humanos para fins de tratamento, profilaxia ou diagnósticos". Dessa forma, a RAM é um problema importante na prática do profissional da área da saúde, pois além de aumentar significativamente o tempo de internação, podem afetar a qualidade de vida do paciente, atrasar o tratamento ou até mesmo apresentar-se como uma falha na terapia empregada^{3, 11}.

Dentre os pacientes acompanhados, 20 (22,2%) apresentaram reações adversas a medicamentos durante o período de internação. Foram encontradas 31 RAM, com uma média de 1,5 reações por paciente. Os medicamentos envolvidos, bem como as reações apresentadas estão demonstradas na tabela 4. Os 18 medicamentos envolvidos apresentaram uma média de aproximadamente 1,7 RAM por medicamento.

Tabela 4. Medicamentos envolvidos/ RAM apresentada

MEDICAMENTOS	REAÇÕES ADVERSAS
Amicacina	Dor torácica, taquicardia, tremores
Ceftazidima	Rash, prurido, Náusea e Vômitos
Ciprofloxacina	Dor, hiperemia, Vômitos
Doxiciclina	Vômitos
Hidrato De Cloral	Sonolência
Hidroxizine	Retenção urinária
Oxacilina	Alergia, dor na infusão
Petidina	Sudorese, Vômitos
Piperacilina/Tazobactam	Náuseas
Prometazina	Rash
Salbutamol	Sonolência
SMT/TMP	Náuseas e vômitos, dor no trajeto
Ticarcilina/Clavulanato	Náuseas e vômitos
Tramadol	Confusão mental
Vancomicina	Rash, nefrotoxicidade, máculas eritematosas
Venfalexina	Náuseas, sonolência

Dos 90 pacientes portadores de mucoviscidose acompanhados durante o período de estudo, 21 (23,3%) não apresentaram nenhum tipo de colonização, 49 (54,5%) apresentaram espécies bacterianas isoladas potencialmente patogênicas (Tabela 5) e 20 (22,2%) apresentaram isolamento simultâneo de duas ou três espécies bacterianas (Tabela 6). A colonização bacteriana crônica por *Pseudomonas* juntamente com o processo inflamatório é muito difícil de ser erradicada, mesmo com o uso de antibióticos, o que pode resultar em exacerbação da doença e falência respiratória fatal¹⁴.

Tabela 5. Frequência de isolamento de patógenos respiratórios

MICROORGANISMOS ISOLADOS*	%	N
Bacilo gram negativo não fermentador	4	2
Burkholderia.cepacia	10	5
MRSA	35	17
Pseudomonas aeruginosa	39	19
Pseudomonas aeruginosa mucóide	8	4
Staphylococcus aureus	4	2

*Prevalência relativa aos pacientes com colonização isolada

Tabela 6. Frequência de isolamento simultâneo de patógenos respiratórios

M.O. COM ISOLAMENTO SIMULTÂNEO*	%	N
B.cepacia / P. aeruginosa	10	2
B.cepacia / P. aeruginosa / S.aureus	5	1
MRSA / P. aeruginosa	35	7
MRSA / P. aeruginosa / S.maltophilia	5	1
MRSA / P. aeruginosa mucóide / S.aureus / Serratia	5	1
MRSA / Pseudomonas aeruginosa mucóide	5	1
P. aeruginosa / S.aureus	20	4
P. aeruginosa / S.aureus / S.maltophilia	5	1
S.aureus / S. maltophilia	10	2

*Prevalência relativa aos pacientes com isolamento simultâneo

Pacientes portadores de Fibrose cística sofrem infecções repetidas por bactérias, inicialmente *Staphylococcus aureus* e *Haemophilus influenzae* e, posteriormente *Pseudomonas aeruginosa* e, em alguns casos, por *Burkholderia cepacia* e outras espécies de pseudomonas. A repetição ou a manutenção dessas infecções contribui decisivamente para a destruição da mucosa e posteriormente das paredes dos brônquios¹⁴.

A prevenção dessa colonização deve ser feita pelo uso de esquemas de antibióticos que de maneira intensiva melhoram a sobrevida dos pacientes. A antibioticoterapia ideal para o tratamento varia de paciente para paciente, porém o controle das infecções pulmonares é parte importante do conjunto de cuidados, assim como a melhora do clearance da secreção brônquica e o suporte nutricional.

O *Staphylococcus aureus* é uma bactéria gram-positiva que leva a uma inflamação das vias aéreas pela produção das toxinas extracelulares, produção do muco alterado ou dano epitelial, facilitando a aderência da *Pseudomonas aeruginosa*^{14,18}. A infecção por *Pseudomonas aeruginosa* é um aspecto crítico da doença, pois essa bactéria leva a uma diminuição da função pulmonar e tem a capacidade de desenvolver resistência aos antibióticos, sendo extremamente importante controlar a sua multiplicação.

A partir da amostra em estudo pode-se observar que 18 pacientes (20%) não apresentaram nenhum tipo de infecção no trato respiratório durante o período de internação, entretanto, dos 72 pacientes que apresentaram algum tipo de infecção 46 (64%) foram infectados por colônias isoladas de microorganismos, sendo 26 (36%) infectados por mais de um microorganismo simultaneamente. Os dados de prevalência estão apresentados nas Tabelas 7 e 8.

Tabela 7. Prevalência de M.O. causadores de infecção

MICROORGANISMOS ISOLADOS*	%	N
Burkholderia cepacia	9	4
Burkholderia pseudomallei	2	1
klebsiella pneumoniae	2	1
MRSA	26	12
Pseudomonas aeruginosa	43	20
Pseudomonas aeruginosa mucóide	7	3
Saprófitas	2	1
Staphylococcus aureus	9	4

*Prevalência relativa aos pacientes com isolamento dos M.O.

Tabela 8. Frequência de isolamento simultâneo de M.O. causadores de infecção

M.O. COM ISOLAMENTO SIMULTÂNEO*	%	N
Alcalígenes + Staphylococcus aureus	4	1
B.cepácea + Pseudomonas aeruginosa + Staphylococcus aureus	4	1
Burkholderia cepacia + Pseudomonas aeruginosa mucóide	4	1
Citrobacter + klebsiella pneumoniae	4	1
Enterococo + MRSA + Pseudomonas aeruginosa	4	1
Gram negativo não fermentador + MRSA	4	1
Gram negativo não fermentador + saprófitas	4	1
Gram positivo + Gram negativo não fermentador	8	2
Haemophilus influenzae + Staphylococcus aureus	4	1
klebsiella pneumoniae + MRSA	8	2
MRSA + Pseudomonas aeruginosa	15	4
MRSA + Pseudomonas aeruginosa mucóide	4	1
MRSA + Staphylococcus aureus	4	1
Pseudomonas aeruginosa + Staphylococcus aureus	19	5
Pseudomonas aeruginosa + Stenotrophomonas maltophilia	4	1
Saprófitas + Staphylococcus aureus	4	1
Staphylococcus aureus + Stenotrophomonas maltophilia	4	1

*Prevalência relativa aos pacientes com isolamento simultâneo

O tratamento dos problemas pulmonares consiste fundamentalmente em prevenir a obstrução das vias aéreas e controlar as infecções crônicas causadas pelos microorga-

nismos patogênicos aliviando os sintomas desagradáveis e o estado geral do paciente diante das manifestações clínicas, com o uso de medicamentos específicos e fisioterapia respiratória^{18, 20}.

A deterioração pulmonar progressiva decorrente da inflamação é ocasionada pela migração de neutrófilos para as vias aéreas desencadeando a produção de uma série de enzimas causadoras de resposta inflamatória, que aumentam a viscosidade das secreções mucosas e a obstrução das vias aéreas pulmonares¹⁹.

Os antibióticos constituem um dos grupos mais importantes dentro do tratamento farmacológico hospitalar tanto em nível clínico, por ser um instrumento fundamental para o controle das infecções, como em nível econômico, por representar a terapia com maior custo associado. Podem ser administrados por via oral, inalatória ou intravenosa, sendo utilizados para prevenir ou erradicar infecções das vias aéreas e do sistema respiratório⁵.

A via de administração mais utilizada para os pacientes acompanhados foi a via oral (78,9%) seguida pela via endovenosa (16,7%), inalatória (2,2%) sendo a administração via sonda e via gastrostomia a menos utilizada (1,1%).

O metabolismo e a taxa de clearance de alguns medicamentos podem ser alterados em pacientes com fibrose cística, sendo, portanto, necessárias altas concentrações plasmáticas e conseqüentemente altas doses desses antibióticos, quando comparados a pacientes não portadores desta doença. O uso de antibacterianos inalatórios pode ser uma boa alternativa para minimizar os riscos de desenvolver toxicidade relacionada à terapia, já que possibilita vetorizar o efeito farmacológico alcançando altas concentrações plasmáticas e reduzir a absorção sistêmica e potencial toxicidade associada ao tratamento⁵. A tobramicina e o colistimetato de sódio podem ser administrados via inalatória, nos casos de infecção respiratória, em pacientes com fibrose cística, como auxiliar a antibioticoterapia sistêmica. A utilização oral de quinolonas e inalatória de aminoglicosídeos tem sido ampla. Os antibióticos mais prescritos nos pacientes analisados no estudo podem ser vistos na Tabela 9 e estão de acordo com a quimioterapia para infecção pulmonar em pacientes fibrocísticos preconizada por diversos centros de referência no Brasil, bem como pela OMS¹⁴.

Tabela 9. Antibióticoterapia em pacientes FC

ANTIBIÓTICOS MAIS PRESCRITOS	
Amicacina	Meropenem
Amoxicilina	Oxacilina
Azitromicina	Piperacilina/Tazobactam
Ceftazidima	Sulfametoxazol + Trimetoprima
Ciprofloxacina	Ticarcilina + Clavulanato
Cloranfenicol	Tobramicina
Gentamicina	Vancomicina

CONCLUSÃO

Na fibrose cística, mutações genéticas promovem alterações bioquímicas no trato respiratório, digestório e endócrino dos pacientes, deixando-os mais suscetíveis a infecções bacterianas.

As infecções das vias respiratórias em pacientes portadores de fibrose cística são caracterizadas por exacerbações pulmonares que resultam em uma progressiva deterioração da função pulmonar. Ainda que a média de sobrevida desses pacientes tenha aumentado, a infecção pulmonar crônica é ainda um dos mais importantes fatores causadores de óbito.

O tratamento é basicamente preventivo, no sentido de impedir alterações pulmonares, manter um estado nutricional satisfatório e identificar e tratar precocemente as complicações associadas à FC.

Os espécimes bacterianos responsáveis pela colonização/infecção pulmonar mais comuns encontrados nos pacientes fibrocísticos internados nas enfermarias pediátricas do HCPA são a *Pseudomonas aeruginosa* e o *Staphylococcus aureus* metilina-resistente (MRSA). Associações entre as espécies tipicamente patogênicas encontradas no trato respiratório destes pacientes fornecem importantes parâmetros para o estudo da fisiopatologia da infecção nos pacientes com fibrose cística, resultando em um importante passo no desenvolvimento de terapias efetivas.

Atualmente existem evidências de que a maior sobrevida dos portadores de mucoviscidose ocorre com os pacientes tratados em centros onde há atuação de uma equipe multidisciplinar.

Observou-se, neste trabalho, um número bastante expressivo de interações medicamentosas encontradas nas prescrições médicas, ratificando, com isso, a necessidade da integração do farmacêutico na equipe multidisciplinar, pois, na qualidade de especialista na área de medicamentos, pode trazer à equipe clínica as informações necessárias para que a ocorrência de interações/incompatibilidades medicamentosas e reações adversas sejam minimizadas.

A melhora na qualidade das prescrições de medicamentos é um dos objetivos prioritários do serviço de farmácia e a participação do farmacêutico pode contribuir na elaboração de critérios mais adequados para a criação de protocolos assistenciais, especialmente em pacientes que utilizam esquemas prolongados, além de possibilitar uma terapêutica segura e eficaz para o paciente pediátrico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AHYA, S. N.; FLOOD, K.; PARANJOTHI, S.; Manual de Terapêutica clínica; 30ª ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan.2002. 697 p.
2. ALVAREZ, A.E.; RIBEIRO, A.F.; HESSEL, G. BERTUZZO, C.S.; RIBEIRO, J.D. Fibrose cística em um centro de referência no Brasil: características clínicas e laboratoriais de 104 pacientes e sua associação com o genótipo e a gravidade da doença. J Pediatr. (Rio J). v. 80(5), p.371-379, 2004.

3. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Conceitos. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/conceito.htm#2>. Acesso em: 03 Fev. 2005.
4. CABRAL, I.E. Administração de Medicamentos. Coleção Enfermagem Prática. Rio de Janeiro, Ed. Reichmann & Affonso, 2002. 456 p.
5. CALDWELL, N.A.; HAYES, P.; MAKHECHA, S. Treating Children with Cystic Fibrosis. *Pharmaceutical journal*. v. 266, p. 468-472, 2001.
6. CAMPANA, S.; TACCETTI, G.; RAVENNI, N.; MASI, I.; AUDINO, S.; SISTI, B.; REPETTO, T.; DÖRING, G. DE MARTINO, M. Molecular epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* complex and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a cystic fibrosis center. *J Cyst Fibros*. v. 3, p. 159-163, 2004.
7. DORNELAS, E.C.; FERNANDES, M.I.M.; GALVÃO, L.C.; SILVA, G.A. Estudo do quadro pulmonar de pacientes com fibrose cística. *J Pediatr. (Rio J)*. v. 76(4), p.295-299, 2000.
8. FARIAS, L.; ROSÁRIO, N. A. F^o; KOVALHUK, L.; MIASIKI, N.; CHAVES, S. M., RECCO, R. A. C.; PADILHA, T. M. K. Aspectos clínicos da Fibrose cística. Experiência no Hospital de Clínicas da UFPR, 1980 – 1996. *Pediatria*. São Paulo. v. 19, p. 241 – 248, 1997.
9. FUCHS, F.D.; WANNMACHER, L. Farmacologia Clínica – Fundamentos da Terapêutica Racional. 2a. Edição, Editora Guanabara Koogan S.A., Rio de Janeiro, 1998.
10. GASPAS, M.C.A.; CHIBA, S.M.; GOMES, C.E.T.; JULIANO, Y.; NOVO, N.F.; LOPEZ, F.A. Resultado de intervenção nutricional em crianças e adolescentes com fibrose cística. *J Pediatr. (Rio J)*. v. 78(2), p.161-170, 2002.
11. LISBOA, SML. Interações e Incompatibilidades Medicamentosas. In: Gomes, MJV de M.; Reis, AMM. *Ciências Farmacêuticas: uma abordagem em Farmácia Hospitalar*. São Paulo: Atheneu, 2000. p. 147-163.
12. MAGALHÃES, M.; BRITTO, M.C.A.; BEZERRA, P.G.M.; VERAS, A. Prevalência de bactérias potencialmente patogênicas em espécimes respiratórios de fibrocísticos do Recife. *J. Bras. Patol. Med. Lab. (Rio J)*. v. 40(4), p.223-227, 2004.
13. MEINERS, M.M.M.A.; MENDES, B.G. Drug prescription for pediatric patients: how can the quality be evaluated?. *Rev. Assoc. Med. Bras. (São Paulo)*. v. 47(4), p.332-337, 2001.
14. REIS, F.J.C.; DAMACENO, N.; Fibrose cística. *J Pediatr. (Rio J)*. v. 74(1), p.76-94, 1998.
15. RIBEIRO, J.D.; RIBEIRO, M.A.G.O.; RIBEIRO, A.F. Controvérsias na fibrose cística – do pediatra ao especialista. *J Pediatr. (Rio J)*. v. 78(2), p.171-186, 2002.
16. TATRO, DS. *Drug Interaction Facts 2000*. St Louis: Facts and Comparisons®, 2000. 1360 p.
17. TRISSEL, L.A. Handbook on Injectable drugs, 11^a ed., ASPH, 2001. 1431 p.
18. WHITEHEAD, A. Cystic Fibrosis – the disease. *Pharmaceutical Journal*. v.266, p.423-424, 2001.
19. WHITEHEAD, A. New development in cystic fibrosis. *Pharmaceutical journal*. v. 6, p. 9-11, 1999.
20. WHITTIER, S. Update on the Microbiology of Cystic Fibrosis: Traditional and Emerging Pathogens. *Clin Microbiol Newsl*. v. 23, p. 67-71, 2001.