

REVISTA DE LA O.F.I.L.

VOL. 13 - Nº 2 - 2003

Editorial

Reflexiones

JOSÉ M^a GONZÁLEZ DE LA RIVA LAMANA

11

Originales

Tratamiento de la Hepatitis Crónica con Rivabirina e Interferón:
efectividad y cumplimiento de un protocolo

VIÑUALES MC, NAVARRO H, PÉREZ-LANDEIRO A, PANADERO MI,
MENDAZA M, CARCELEN J

13

Tratamento de infecções fúngicas sistémicas: novas perspectivas
farmacológicas

BIZARRO A, DINIS AP

23

Impacto económico de la aplicación del Sistema de Dosis Unitarias en
un sanatorio privado

BERTOLDO P, ARCE A, TAPARI E

33

Radiofármacos utilizados em Radioterapia

PEREIRA VEIGA JM

39

Doenças causadas por agentes biológicos: potenciais armas de bioterrorismo

MACHADO SEQUEIRA CM

43

Centro Brasileiro de Informação sobre medicamentos (CEBRIM):
caracterização do serviço e estudo da opinião dos usuários

SILVA EV, CASTRO LLC, BEVILAQUA LDP, VIDOTTI CCF, HOEFLER R

55



CONFIANZA

Empieza con “C” de **C**alidad y acaba con “A” de **A**tención

En Grupo Vita Hospitales mantenemos una relación de dedicación exclusiva al farmacéutico. **A**tendemos sus necesidades gracias a la **C**alidad de nuestro servicio, de nuestros productos y de la constante investigación y desarrollo.

Nuestra meta es atenderle con la máxima calidad.
Gracias por su confianza.

O.F.I.L.L.

REVISTA DE LA

Directora

Carmen Martí Bernal

Subdirector

José Manuel Ortega Gómez

Secretario de Dirección

Fernando Piedra Sánchez

Secretario de Redacción

Francisco Javier Bécares Martínez

Comité Editorial

Martha Nelly Cascavita. Colombia

Zully Moreno de Landívar. Bolivia

Francisco Selma Medrano. España

Comité de Redacción

J. Ronda Beltrán. ALICANTE

F. Ancos Gutiérrez. AVILA

J. Liso Rubio. BADAJOZ

E. Mariño Hernández. BARCELONA

J. Ribas Sala. BARCELONA

L. Santos Miranda. ELVAS

M^a José Faus Dader. GRANADA

T. Bermejo Vicedo. LEGANÉS

B. del Castillo García. MADRID

A. Herreros de Tejada. MADRID

F. Martínez Romero. MADRID

A. Villar del Fresno. MADRID

J. M^a. González de la Riva Lamana. PAMPLONA

F.M. García Sánchez. SEGOVIA

J. Herrera Carranza. SEVILLA

Manuel Machuca. SEVILLA

M. Martínez Camacho. TOLEDO

A. García Ortiz. VALLADOLID



La Organización Farmacéutica Ibero-Latinoamericana (O.F.I.L.) surge en España en diciembre de 1981, a partir de una idea del compañero colombiano Juan R. Robayo. Nació ante la necesidad de colaborar y de unir a los colegas ibero-latinoamericanos para el progreso de la profesión farmacéutica y conseguir así un mayor reconocimiento de la sociedad a nuestros esfuerzos en favor de la salud y el progreso científico en nuestros pueblos. Nuestra Organización (O.F.I.L.) es la única que reúne a los farmacéuticos de Latinoamérica y de la Península Ibérica con los fines citados y hablando en nuestros idiomas español y portugués.

Son sus OBJETIVOS:

- 1º Difundir la profesión farmacéutica en el ámbito ibero-latinoamericano.
- 2º Colaborar en la revisión y adecuación de los "currícula" académicos de Farmacia, con especial énfasis en Farmacia de Hospital, Farmacia Comunitaria, Farmacia Clínica, Información de Medicamentos y Tecnología Farmacéutica.
- 3º Fortalecer la influencia de la profesión farmacéutica en la sociedad.
- 4º Identificar y promover los mecanismos para la integración del farmacéutico en grupos interdisciplinarios de salud y a diferentes niveles de atención.
- 5º Unificar las disposiciones legales transnacionales de la práctica de la Farmacia y establecer los criterios básicos de la misma.
- 6º Incentivar y practicar las mejores relaciones y servicios entre los farmacéuticos de todos los países ibero-latinoamericanos.

Junta Directiva de la Organización de Farmacéuticos Ibero-Latinoamericanos (O.F.I.L.)

Vicepresidenta y Presidenta encargada

Martha Nelly Cascavita
Transv. 33 N° 114 A-22
Bogotá - Colombia
Telf. 57-1-6193111
Celular 57-3-3153392045
E-mail: ofilcolombia@yahoo.com

Presidenta anterior

Zully Moreno de Landívar
Padilla 349-Casilla 157
Tel (591-46) 454-555
Fax (591-46) 912-580
Sucre- Bolivia
E-mail: landiv@cotes.net.bo

EXPRESIDENTES

†**Juan Robayo**
Colombia/EE.UU.

José Aleixo Prates e Silva
Caixa Postal 572
Natal-Brasil 59022-970
Tel.res. (84) 219 21 93
Cel. (84) 982 89 12
Fax (84) 219 21 93
E-mail: farmacia@unp.com.br

Joaquín Ronda Beltrán
Colegio Oficial de Farmacéuticos
Jorge Juan, 8
03002 Alicante. España
Tel. Colegio tardes (34) 965 209 549
Fax Colegio (34) 965 203 652
E-mail: joaquinronda@redfarma.org

Luz Milagros Gutiérrez
Escuela de Farmacia.
Recinto de Ciencias Médicas
Universidad de Puerto Rico
PO BOX 365067 00936-5067
San Juan, Puerto Rico
Tel. (787) 758 25 25 ext. 5330, 5301
Fax (787) 754 69 95
E-mail: lgutierrez65@hotmail.com

Antonio Iñesta García
Profesor Asociado de Farmacología de la
Universidad Complutense de Madrid
Escuela Nacional de Sanidad
Jefe de Departamento
C/Sinesio Delgado, 8
28029 Madrid. España
Tel. (34) 91 38 77 853
Fax (34) 91 38 77 868
E-mail: ainesta@isciii.es

Teresa Catalina Domecq Jeldres
Rosembluth 1014 - Sector 7
Santiago de Chile
Tel. y Fax (562) 777 94 14
E-mail: cdomecq@uach.cl

Ana María Menéndez
Costa Rica 4550 - 1º piso Departamento 4
Buenos Aires, Argentina
Tel. y Fax (541) 483 305 83
E-mail: aname@datamarkets.com.ar

Alberto Herreros de Tejada
Jefe del Servicio de Farmacia
Hospital 12 de Octubre
Ctra. de Andalucía, km. 5,400
28041 Madrid, España
Tels. (34) 91 390 80 59 / 91 390 80 97
Fax (34) 91 390 80 67
E-mail: aherreros@hdoc.insalud.es

†**Guadalupe Solís Chavarín**
México

Zully Moreno de Landivar
Padilla 349-Casilla 157
Tel (591-46) 454-555
Fax (591-46) 912-580
Sucre- Bolivia
E-mail: landiv@cotes.net.bo

DELEGADOS

Argentina

José Pérez López
Fray Cayetano 290 Of. 2
(1406) Capital Federal
Argentina
Tel. y Fax: 54-11-4611-7783
E-mail: sanlufe@yahoo.com

Bolivia

M^a Ruth Delgadillo de Badani
Colegio de Bioquímica y Farmacia
Calle Loa n° 619
Tel. y Fax: (591-64)53039
Sucre

Brasil

Mario Borges Rosa
Rua Valdir Leite Pena 185 Apto 303
C.P. 31.140-420
Belo Horizonte. Minas Gerais
Brasil
Tel: 553134818698
E-mail: mariobr@uai.com.br

Colombia

Natividad Poveda Cabezas
Jefe Dpto de Farmacia Cardioinfantil
Calle 28 n° 36-23
Bogotá. Colombia
Tlno: 5716774792 y 5712441707
E-mail: povedanati@hotmail.com

Costa Rica

Sonia Cruz Vega
Jefe de Sección Farmacia
Caja Costarricense de Seguro Social
San Antonio Coronado San José
San José- Costa Rica
Tel: (506) 295 2137
Fax: (506) 223 4959
E-mail: scruz@ccss.sa.cr
socruve@hotmail.com

Cuba

Caridad de los Angeles Sedeño Argüellos
Facultad de Farmacia y Alimentos
Universidad de La Habana
San Lorenzo y L. Vedado
Ciudad de La Habana
Tels. (537) 78 35 42 / 70 76 11 / 79 27 84
Fax (537) 33 68 11
E-mail: ffarm@nova.uh.cu
Cary@ifl.uh.cu

Chile

Pendiente de renovación

Ecuador

M^a del Carmen Sacoto de Rivera
Francisco de Miranda 487 y Avda. Brasil
Quito
Tels.: (593-2) 2920439 y (593-2) 2596155
Fax: (593-2) 2466476
E-mail: macarmensacoto@hotmail.com

España

Francisco Selma Medrano
Servicio de Farmacia
Hospital Arnau de Vilanova
San Clemente, 26
46015 Valencia

Guatemala

Norma Duarte
44 Avda. 5-12 Zona 7 Lomas de Rodeo
Guatemala Ciudad- Guatemala
Tlno: 5024315540; 5022083152
E-mail: niduar@yahoo.com

Honduras

Joaquín Ochoa Valle
Flores Norte 3901 4^a. Calle
Tegucigalpa
Tegucigalpa- Honduras
Tel. y Fax: (504) 239-4280
Tel. particular: (504) 232-2162
E-mail: seresam@mayanet.hn



México

Victoria Jayme Ascencio
Dpto Sistemas Biológicos
Universidad Autónoma Metropolitana
Xochimilco. Calzada de Hueso 1100
Villa Quietud-Coyoacan
04960 México DF
Tel:5254837257. Tel/Fax:5254837437
Tel. particular:5255591460
E-mail: vjayme@cueyatl.unam.mx
vjayme@hotmail.com

Nicaragua

Mayra J. Ortega de Ruiz
Bello Horizonte, casa J-III-11
Managua-Nicaragua
Tel./Fax: (505) 249-5969

Panamá

Pendiente de renovación

Paraguay

M^a Elisa Rabito de Pino
Tte. Víctor Bereiro, 586
Asunción, Paraguay
Tel. casa: (595-21) 290398
Tel./Fax Hospital: (595-21) 290130
Fax: (595-21) 225054/(595-21)223358
E-mail: apino@sce.cnc.una.py

Perú

Mario Viñas Veliz
San Francisco de Asis 108, 2º piso
Urb. Las Brisas
Lima 1
Tel.: (51-1) 3377420
Fax: (51-1) 2661042
E-mail: mvinasv@ec-red.com
ofilperu@hotmail.com

Portugal

Jorge Manuel Gonçalves Aperta
Hospital Sousa Martins
Serviços Farmacéuticos
Av. Rainha D. Amélia, 104 - 6300-857 Guarda
Urbanização do Cabeco, lote 10-2º esq.
6300 Guarda-Portugal
Tel. Oficina (351) 271-200-336
Tel. Part. (351) 271-213453
Fax (351) 271-200339
E-mail: jorge-aperta@clix.pt

República Dominicana

Pendiente de renovación

El Salvador

Xiomara Cristina Rodríguez
Jefe de Servicio de Farmacia
Hospital Nacional San Rafael
Santa Tecla, Departamento de la Libertad
El Salvador
Tel: 5032281740 ext.123
Fax: 5032652148
E-mail: xiomararodriguez411@hotmail.com

Uruguay

Pendiente de renovación

Venezuela

Claudia Rivas de Cerezo
Residencia Camino Real Torre D piso 5
Apto. 5-4. Avda. Principal de la Pilas
Pueblo Nuevo, San Cristobal
Estado Tachira-Venezuela
Celular: 584167762581
E-mail: cayarc@hotmail.com

Directora de la Revista

Carmen Martí Bernal
Jefe de Servicio de Farmacia
Fundación Jiménez Díaz
Avda. Reyes Católicos, 2
28040 Madrid - España
Tel. (34) 91 549 62 52
Fax (34) 91 550 49 50
E-mail: cmarti@fjd.es

Normas para la presentación y publicación de trabajos en la Revista de la O.F.I.L.

Se considerarán para su publicación en la Revista de la O.F.I.L. todos los trabajos originales que traten temas que coincidan con los objetivos de la O.F.I.L., es decir: Farmacia clínica, Farmacia hospitalaria, Información de medicamentos, Docencia farmacéutica, Educación continuada, Estudios farmacoterapéuticos y farmacoeconómicos, Administración y legislación farmacéutica, Uso racional de medicamentos y temas relacionados.

Todos los artículos deberán ser originales y no haber sido previamente publicados. Todos los trabajos aceptados quedarán en propiedad de la Editorial y no podrán ser reimpresos sin su autorización.

El Comité de Redacción se reserva el derecho de rechazar aquellos originales que no se consideren apropiados para la publicación, así como de consultar las posibles modificaciones.

Presentación de originales

1. Se presentarán preferiblemente en soporte magnético (disquettes de 3 y 1/2) con las siguientes especificaciones de formato para el procesador de textos Microsoft Word (versiones 6.0 o superiores) para el entorno de Windows:
 - a) Tamaño del papel: A4.
 - b) Fuente: Times New Roman. Tamaño: 12 ptos.
 - c) Espaciado interlineal: Doble.
 - d) Extensión máxima del trabajo: 8 páginas numeradas correlativamente.
 - e) Se acompañarán siempre original y copia en soporte papel.
2. Como medio alternativo se podrá utilizar el correo electrónico a través de Internet a las direcciones que se relacionan en el epígrafe "Recepción de originales".
3. En su primera página deberá constar:
 - a) Título del trabajo.

- b) Título reducido para la portada de la Revista (máximo diez palabras) en el caso de que sea necesario.

- c) Nombre y apellidos del autor o autores y correo electrónico del primer firmante.

- d) Centro de trabajo donde ha sido realizado.

- e) Cargos del autor o autores en dicho centro de trabajo.

4. En su segunda página debe constar:

- a) Resumen. Debe ser una representación abreviada del contenido del artículo y debe informar sobre el objetivo, la metodología y los resultados del trabajo descrito.

- b) Palabras clave en español.

- c) Summary. Título del trabajo en inglés, y versión del resumen en inglés.

- d) Key words. Palabras clave en inglés.

Referencias

La bibliografía aparecerá, bajo ese epígrafe, al final del trabajo con las citas numéricas que indiquen el orden de aparición en el texto, o si se prefiere, cuando las citas sean pocas y globales, aparecerán por orden alfabético de autores.

Los nombres de revistas citados en la lista de referencia deben venir abreviados de acuerdo con las normas adoptadas por la US National Library of Medicine, que son las usadas en el Index Medicus.

–Artículos procedentes de revistas

Los datos se dispondrán en el siguiente orden para facilitar la localización de los artículos:

Nombre del autor o autores. Título del trabajo
Revistas Año; Volumen: Páginas.

Observaciones a los puntos anteriores:

- a) Apellidos e iniciales del autor sin puntos ni comas. Si el número de autores es de seis

o menos se indicarán los apellidos e iniciales de todos ellos; si es de siete o más se indicarán los apellidos e iniciales de los tres primeros y se añadirá "et al". Ejemplo: Silverberg I. Management of effusions. *Oncology* 1969; 24:26-39

b) Si la procedencia del artículo es de la redacción de la revista se indicará el nombre del artículo y la revista según el ejemplo siguiente:

Trimethoprim-Sulfamethoxazole for urinary tract infections. *Med Lett Drug Ther* 1985; 40:201-203.

c) Si los autores pertenecen a un comité, se indicará el nombre completo de dicho comité, pero no se indicará ninguno de los autores. Ejemplo:

The Committee on Enzymes of the Scandinavian Society for Clinical Chemistry and Clinical Psychology. Recommended method for the determination of gamma glutamyl transferase in blood. *Scan J. Clin Lab Invest* 1976; 36:119-125.

d) Si se trata del editorial de la revista:

- Si está firmado por un autor o autores se indicará tal y como se establece en el apartado a), y se hará constar después del título entre paréntesis (editorial). Ejemplos: Vasen HFA, Griffioen G. Peña AS. Familial adenomatous polyposis: The value of central registration (editorial). *J Clin Nutr Gastroenterol* 1988; 3:81-82.

- Si no está firmado se indicará el título del editorial y a continuación se hará constar entre paréntesis (editorial). Ejemplo: Cardiovascular risks and oral contraceptives (editorial). *Lancet* 1979; 1:1503.

e) Si es una carta al editor se hará constar entre paréntesis después del título. Ejemplo:

Wallach HW, Intrapleural therapy with tetracycline and lidocaine for malignant pleural effusions (letter). *Chest* 1978; 73:246.

f) Si el artículo está contenido en un suplemento se hará constar y se señalará el número,

si lo tuviese, después del volumen de la publicación entre paréntesis. Ejemplo:

Kreel L. The use of metoclopramide in radiology *Post grad Med J* 1973; 49 (supl. 4):42-45.

g) Se pondrán la primera y última página de los trabajos referenciados.

– Referencias procedentes de libros

Los datos se dispondrán en el siguiente orden: Nombre del autor o autores. Título del libro. Volumen. Edición. Lugar de la publicación: Editorial, Año: páginas.

Si el libro consta de capítulos de varios autores diferentes:

Nombre del autor o autores. Título del capítulo En: Editor o editores, eds. Título del libro. Volumen. Edición. Lugar de la publicación: nombre de la editorial, año: páginas.

Observaciones a los puntos anteriores:

a) Apellidos e iniciales del autor o autores sin puntos ni comas.

b) Se incluirán el nombre del editor o editores si se indican en el libro y figurará esta denominación ed. o eds.

c) Se pondrán las páginas que se deseen citar. Ejemplos:

Litter M. Farmacología 4ª ed. Buenos Aires: Editorial El Ateneo, 1971: 317-321.

Williams RH, Porte D Jr. The Pancreas. En: Williams RH, ed. *Textbook of Endocrinology*, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1974: 595-598.

Dibujos, Tablas, Fotografías

Vendrán en hojas separadas del texto, consecutivamente numeradas. Se citarán por orden de aparición y con la denominación de figura nº o tabla nº.

A ser posible se incluirán los negativos de las fotografías o diapositivas, para obtener una mejor reproducción.

Aceptación y publicación

El director de la Revista acusará recibo de los originales e informará a los autores acerca de su aceptación y publicación.

RECEPCIÓN DE ORIGINALES

Carmen Martí Bernal

Jefe de Servicio de Farmacia

Fundación Jiménez Díaz

Avda. Reyes Católicos, 2

28040 Madrid - España

Telf: 34-915496252

Fax: 34-915504950

E-mail: cmarti@fjd.es

Edita:

O.F.I.L.

Depósito Legal: BA-12/2001

Coordinación editorial y preimpresión:

Ibáñez&Plaza Asociados S.L.

Bravo Murillo, 81 (4º C) - 28003 Madrid - España

Telf: 34-915 537 462

Fax: 34-915 532 762

E-mail: ofil@ibanezyplaza.com

web: <http://www.ibanezyplaza.com>

Impresión:

Neografis, S.L.

Polígono Industrial San José de Valderas I

Calle del Vidrio, 12-14 - 28918 Leganés (Madrid)

EDITORIAL

- 11 Reflexiones
JOSÉ M^a GONZÁLEZ DE LA RIVA LAMANA

ORIGINALES

- 13 Tratamiento de la Hepatitis Crónica con Rivabirina e Interferón: efectividad y cumplimiento de un protocolo
VIÑUALES MC, NAVARRO H, PÉREZ-LANDEIRO A, PANADERO MI, MENDEZA M, CARCELEN J
- 23 Tratamento de infecções fúngicas sistémicas: novas perspectivas farmacológicas
BIZARRO A, DINIS AP
- 33 Impacto económico de la aplicación del Sistema de Dosis Unitarias en un sanatorio privado
BERTOLDO P, ARCE A, TAPARI E
- 39 Radiofármacos utilizados em Radioterapia
PEREIRA VEIGA JM
- 43 Doenças causadas por agentes biológicos: potenciais armas de bioterrorismo
MACHADO SEQUEIRA CM
- 55 Centro Brasileiro de Informação sobre medicamentos (CEBRIM): caracterização do serviço e estudo da opinião dos usuários
SILVA EV, CASTRO LLC, BEVILAQUA LDP VIDOTTI CCF, HOEFLER R

EDITORIAL

- 11 Reflexions
JOSÉ M^a GONZÁLEZ DE LA RIVA LAMANA

ORIGINALS

- 13 Hepatitis C chronic treatment with rivabirin and interferon: effectiveness and implementation of a protocol
VIÑUALES MC, NAVARRO H, PÉREZ-LANDEIRO A, PANADERO MI, MENDAZA M, CARCELEN J
- 23 Treatment of systemic fungic infections: new pharmacological prospects
BIZARRO A, DINIS AP
- 33 Economic impact of the implementation of Unit Dose System in a private clinic
BERTOLDO P, ARCE A, TAPARI E
- 39 Radiopharmaceutical agents used in Radiotherapy
PEREIRA VEIGA JM
- 43 Diseases caused by biological agents: potential bioterrorism weapons
MACHADO SEQUEIRA CM
- 55 CEBRIM: the Brazilian Drug Information Center: characterization of services provided and user's opinions
SILVA EV, CASTRO LLC, BEVILAQUA LDP VIDOTTI CCF, HOEFLER R

editorial

Reflexiones

Cuando la directora de nuestra Revista tuvo la gentileza y a la vez la osadía insensata de pedirme que escribiera una editorial al comienzo del verano, no sólo me sentí halagado, sino que pensé que tenía un bagaje suficiente de sentimientos en mi transitar por OFIL como para que no fuese demasiado difícil.

La realidad es que a la hora de la verdad no ha sido así y no por falta de tiempo, de imaginación ni de experiencia, sino por querer poner sobre la mesa de la realidad actual, cuáles eran a mi entender, las principales causas para no disminuir la vitalidad de nuestra Organización.

Si bien pienso que debe considerarse a OFIL como un grupo no muy numeroso de hombres y mujeres farmacéuticos con buena voluntad, con el principal objetivo de colaborar con Latinoamérica en este terreno sanitario profesional, también lo es que se ha encasillado a veces en hechos y personas concretas, lo que no me parece bueno para el futuro.

La generación "histórica" de OFIL han o hemos ido cesando en nuestro periplo activo por ley de vida, en todos los países, con contadas excepciones. El concepto de OFIL no es ni mucho menos homogéneo, y no es la segunda conquista de América como alguien con muy buena intención lo bautizó, ni la gallina de los huevos de oro que todo lo puede y soluciona, ya que cada vez es más gravoso para todos y hay, creo, menos espíritu de sacrificio y esfuerzo.

También, a pesar de las dificultades de todo tipo, algunos países latinoamericanos, deben de ser conscientes de tener que asumir sus responsabilidades crematísticas, hasta ahora no realizadas, concretamente en el tema de los viajes y no solo de la "estadía".

Para terminar esta reflexión con un aspecto muy positivo y que deje buen sabor de boca, hay que destacar el incremento del número de colegas que viene a España a realizar prácticas, estancias, cursos, congresos, maestrías,.....etc. con total colaboración y ayuda de los farmacéuticos españoles comprometidos con el mensaje OFIL.

JOSÉ M^a GONZÁLEZ DE LA RIVA LAMANA
Miembro del Comité de Redacción
de la Revista OFIL

Tratamiento de la Hepatitis C crónica con Ribavirina e Interferón: efectividad y cumplimiento de un protocolo

Rev. O.F.I.L. 2003, 13;2:13-21

*VIÑUALES MC, **NAVARRO H, ***PÉREZ-LANDEIRO A, ****PANADERO MI, *****MENDEZA M, **CARCELEN J
*Facultativo Especialista de Área. Servicio de Farmacia. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza
**Facultativo Especialista de Área. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.
***Facultativo Especialista de Área. Servicio de Farmacia. Hospital San Jorge. Huesca.
****Jefe de Servicio. Servicio de Farmacia. Hospital de Alcorcón. Madrid.
*****Jefe de Servicio. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

Resumen

El virus de la hepatitis C es una de las causas más comunes de enfermedad hepática crónica y la indicación más importante para trasplante hepático. Su prevalencia se sitúa en torno al 1-3 %. Por estos motivos es necesario un tratamiento eficaz. Se ha realizado un estudio retrospectivo desde diciembre de 1999 hasta abril de 2001. Se han incluido 66 pacientes. Todos habían sido diagnosticados de hepatitis C crónica y fueron tratados con la combinación de interferón alfa y ribavirina. Se analiza el cumplimiento de un protocolo de uso en el hospital elaborado según las indicaciones aprobadas para el tratamiento combinado y se evalúa la respuesta al tratamiento en función de los factores predictivos de mala respuesta (edad mayor de cuarenta años, sexo masculino, alto grado de fibrosis y genotipo 1b) y se observa una peor respuesta al tratamiento en pacientes con estos factores. Además se observa que esta respuesta depende del número de factores presentes en un mismo paciente.

Palabras clave: Hepatitis, Hepatitis C, Ribavirina, Interferón.

Correspondencia:
M.C. Viñales Armengol
Hospital General San Jorge
Servicio de Farmacia
Avda. Martínez de Velasco, 36
22004 Huesca
E-mail: carmenvinales@terra.es

Hepatitis C chronic treatment with Ribavirin and Interferon: effectiveness and implementation of a protocol

Summary

Hepatitis C virus is one of the most common causes of chronic liver disease and a leading indication for liver transplantation. Its prevalence averages 1-3 %. For these reasons effective therapies are required.

A retrospective study from December 1999 to April 2001 was performed. 66 patients were included. All the patients were diagnosed as chronic hepatitis C and they were treated with combination therapy (alpha-interferon and ribavirin).

We have analysed the compliance of treatment with hospital guidelines and we have also analysed the response. We have focused on the factors that could predict worse response (older than forty years, male, advanced stage of fibrosis and genotype 1b) and we have observed a worse response to the treatment in patients with these factors. We have also noticed that response depends on the number of concurrent factors in each patient.

Key Words: Hepatitis, Hepatitis C, Interferon, Ribavirin.

Introducción

La hepatitis crónica es una enfermedad inflamatoria del hígado de más de seis meses de duración que se manifiesta por una elevación sostenida de las transaminasas y se caracteriza por inflamación de los espacios portales y necrosis hepatocelular. La forma más frecuente es la hepatitis C que representa aproximadamente del 70 al 75% de las hepatitis y constituye la causa más común de enfermedad hepática crónica en Europa y Estados Unidos. La prevalencia depende del área geográfica y concretamente en el área mediterránea se sitúa en torno al 2-3%. (1-3)

La principal vía de transmisión es la parenteral debido sobre todo al uso de drogas por esta vía. La infección por transfusiones de sangre y derivados es actualmente poco importante. Otras posibles vías de transmisión son la sexual y la transmisión vertical de madre a hijo que sólo se produce en madres virémicas y supone aproximadamente un 5%. No obstante la causa responsable de la transmisión resulta desconocida en un 30% de los casos. (1,4,5)

La hepatitis C aguda es mayoritariamente asintomática y sólo un 15-20% de los pacientes presentan síntomas. Después de la infección aguda cronifican un 70-80% de los pacientes y un 20-40% de éstos evolucionan hacia cirrosis y carcinoma hepatocelular, mientras que sólo una pequeña proporción elimina completamente el virus (curación 15-20%) o se convierten en portadores sanos (15-20%). (1,3-6)

Debido a que la infección por el virus de la hepatitis C es una de las hepatopatías más prevalentes y con mayor morbi-mortalidad asociada es necesario encontrar un tratamiento eficaz. (5)

El interferón α fue el primer fármaco que demostró ser biológicamente activo frente al virus de la hepatitis C y sigue siendo el único autorizado en monoterapia. Sin embargo, cuando se utiliza en monoterapia, un 50% de los pacientes no responden, un 30% tienen respuesta al final del tratamiento con recaída posterior y sólo un 10-20% presentan respuestas sostenidas, porcentaje menor del 10% en el caso de los de genotipo 1. La eficacia limitada

de la monoterapia con interferón llevó a investigar el uso de otros fármacos como la ribavirina.

La ribavirina es un nucleósido sintético análogo de la guanosina con actividad antiviral "in vitro" frente a virus ARN y ADN, aunque su mecanismo de acción no es aún bien conocido. Cuando se utiliza en monoterapia disminuyen los niveles de ALT (alanín-amino-transferasa) y mejoran los hallazgos histológicos en un 30-50% de los pacientes. Sin embargo los niveles de ARN del virus no disminuyen y los pacientes vuelven a la situación inicial una vez interrumpido el tratamiento.

Diversos estudios muestran que asociando ribavirina e interferón α aumenta la eficacia sin aumento manifiesto de los efectos secundarios y se reduce el índice de recaídas. (1)

Actualmente la combinación de ribavirina e interferón α está indicada para: (10)

- Tratamiento de pacientes adultos con hepatitis C crónica que hayan respondido previamente al tratamiento con interferón α (normalización de la ALT al final del tratamiento) pero que hayan recidivado después.
- Tratamiento de pacientes adultos con hepatitis C crónica probada histológicamente, que no hayan sido tratados previamente, sin descompensación hepática, con elevación de la ALT, que sean positivos para el ARN del VHC (virus de la hepatitis C) sérico y que tengan fibrosis o una alta actividad inflamatoria. Los pacientes que sólo presenten fibrosis portal (fibrosis mínima) deben tener un alto índice inflamatorio.

La dosis estándar del tratamiento combinado es de 3 MU de interferón α subcutáneo 3 veces por semana más 1000 mg (peso \leq 75 kg) ó 1.200 mg (peso $>$ 75 kg) de ribavirina oral al día divididos en dos tomas.

La duración del tratamiento es un asunto controvertido y ha variado desde que se empezó a utilizar, pero actualmente la Asociación Europea para el Hígado (EASL) recomienda que la duración se establezca en función del genotipo y de la carga viral. A este respecto parece que en pacientes con genotipo no 1 sería suficiente con 24 semanas (6 meses) de tratamiento, mientras que los

pacientes con genotipo 1 y elevada carga viral inicial ($>$ 2 millones de copias/ml) se beneficiarían más de un tratamiento de 48 semanas (12 meses) o incluso más prolongado. (10,11)

A pesar de que esta combinación ha aumentado significativamente el porcentaje de respuestas completas siguen existiendo pacientes que no responden, por lo que se considera de gran importancia identificar factores predictivos de respuesta al tratamiento de forma que permitan realizar una mejor selección de los candidatos al mismo. En este sentido se pueden analizar: (12)

- 1- Factores dependientes del paciente: edad, sexo, raza, grado de fibrosis, duración de la infección, consumo de alcohol, estado inmunitario y valores de GGT (gammaglutamil-transpeptidasa) y ferritina.
- 2- Factores dependientes del virus: carga viral, genotipo y heterogenicidad del virus.
- 3- Factores ligados al tratamiento: dosis y duración.

Entre estos factores identificados destacan como condicionantes de una peor respuesta al tratamiento el sexo masculino, la edad superior a 40 años, el genotipo 1b, la carga viral elevada y la presencia de fibrosis (1,7,13). Muchos de ellos se solapan entre sí y no tienen la suficiente fuerza como para decidir si un paciente debe ser tratado o no. Sin embargo permiten definir un perfil de paciente con muchas o pocas probabilidades de respuesta, por lo que en determinados casos dudosos pueden servir para decidir la indicación del tratamiento. (7)

El objetivo de este trabajo es analizar el cumplimiento de un protocolo, elaborado según las indicaciones aprobadas por el Ministerio de Sanidad y Consumo, para la utilización de ribavirina e interferón α en el tratamiento de la hepatitis C y evaluar la efectividad de dicho tratamiento en función de diferentes factores predictivos de respuesta.

Material y métodos

Se realiza un estudio retrospectivo de 66 pacientes con hepatitis C crónica en tratamiento con ribavirina e interferón α 2a/2b

salud Hospital Universitario Miguel Servet

TRATAMIENTO COMBINADO INTERFERÓN + RIBAVIRINA

Nombre del paciente:
 N° Historia: S.S.
 Edad: Peso:

1.- DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN DE HEPATITIS C

Fecha de diagnóstico:
 Fecha biopsia hepática:
 Índice de Knodell: Grado de fibrosis:

2. - ESTUDIO ANALÍTICO

HEMOGRAMA: Hb gr/L: Hto: Leucocitos:
 FUNCIÓN RENAL: Creatinina: Urea:
 ESTUDIO SEROLÓGICO: VHC-RNA:
 TRANSAMINASAS: GOT: GPT: CGT:

3. - TRATAMIENTOS PREVIOS: Indicar duración y el motivo del abandono en cuanto a eficacia y/o tolerancia.

TRATAMIENTO	INICIO	FINAL	RESULTADO TRATAMIENTO

4. - INDICACIÓN DE TRATAMIENTO COMBINADO, MARCAR

Paciente tratado previamente con interferón y recidiva posterior
 Paciente no tratado Fibrosis grado 2
 Paciente no tratado previamente con inflamación Portal o lobular >3
 Paciente no tratado previamente con fibrosis grado 1 y Inflamación grado 2-3

5.- FÁRMACOS

Medicamento	Pauta	Cantidad solicitada	Cantidad Entregada	Código
Rebetol®				
INTERFERON				

Zaragoza, de de 200... Fdo. Dr. Servicio

FIGURA 1.

Protocolo elaborado por los servicios de Digestivo, Infecciosos y Farmacia de acuerdo con las indicaciones de uso del tratamiento combinado (ribavirina + interferón α) aprobadas por el Ministerio de Sanidad y Consumo mediante un impreso especial de prescripción.

desde la comercialización de la ribavirina oral en diciembre de 1999 hasta abril de 2001.

Se analiza el cumplimiento de un protocolo elaborado por los servicios de Digestivo, Infecciosos y Farmacia de acuerdo con las indicaciones de uso del tratamiento combinado (ribavirina + interferón α) aprobadas por el Ministerio de Sanidad y Consumo mediante un impreso especial de prescripción (figura 1).

En este impreso se recogen, entre otros datos, la edad, el sexo y el peso ya que la edad mayor de 40 años y el sexo masculino son factores predisponentes de mala respuesta y el peso es un dato necesario para la dosificación

de la ribavirina. También se incluyen la fecha de diagnóstico de la hepatitis, la fecha de la biopsia, el índice de Knodell y el grado de fibrosis.

El Índice de Knodell (14) es un índice de actividad histológica que se utiliza para clasificar las biopsias hepáticas de pacientes asintomáticos con hepatitis C crónica. Es el sumatorio de cuatro factores que tienen en cuenta la necrosis periportal, la degeneración intralobular y necrosis focal, la inflamación portal y la fibrosis.

Es importante disponer de este índice desglosado para saber el grado de inflamación y de fibrosis y así poder determinar si está indicado el tratamiento combinado.

Entre los datos analíticos se incluyen datos del hemograma y de la función renal que se deben controlar debido a la hemólisis asociada a la ribavirina y a la alteración de la farmacocinética de ésta en pacientes con disfunción renal. Se recogen también datos serológicos (VHC-RNA) y

de niveles de transaminasas para el control de la enfermedad.

Las indicaciones del tratamiento combinado se clasifican en cuatro grupos en función de las autorizadas por el Ministerio de Sanidad.

La efectividad del tratamiento se evalúa teniendo en cuenta la respuesta bioquímica (RB) y la respuesta virológica (RV) a los 3 meses de tratamiento a partir de los datos facilitados por los servicios de Bioquímica y Microbiología.

Se considera respuesta bioquímica la normalización de los niveles de ALT (< 1.5 veces el valor normal) y respuesta virológica la

negativización del ARN/VHC determinado por PCR (reacción en cadena de la polimerasa).

Se diferencia además entre:

- 1- **Respuesta completa:** pacientes con respuesta bioquímica y virológica
- 2- **Respuesta parcial:** pacientes con respuesta bioquímica o virológica,
- 3- **Respuesta nula:** pacientes sin respuesta bioquímica ni virológica.

Y por último se analiza la efectividad del tratamiento según diferentes factores predictivos de respuesta: edad, sexo, genotipo y lesión histológica, ya que está descrito que la edad superior a 40 años, el sexo masculino, la coinfección con VIH, el genotipo 1b y la presencia de fibrosis son factores que condicionan una peor respuesta al tratamiento.

Resultados y discusión

La solicitud de dispensación al Servicio de Farmacia se realiza mediante un impreso especial.

Se evalúa la cumplimentación de este impreso, resultando una cumplimentación total media del 85.9%. El apartado que presenta menor cumplimentación es el de identificación del paciente seguido del correspondiente al estudio analítico. En el apartado de diagnóstico y evolución de la hepatitis no se dispone de la fecha de la biopsia de tres pacientes, ya que no se les pudo practicar por ser hemofílicos y estar contraindicada en estos casos. La elevada cumplimentación del impreso observada se asocia con la gran implicación de los servicios peticionarios, consecuencia de su participación en la elaboración del protocolo de tratamiento llevado a cabo por un equipo multidisciplinar, que en este caso estaba formado por los servicios implicados en el tratamiento de la hepatitis C: Digestivo, Infecciosos y Farmacia.

La cumplimentación por servicios es del 94.3% para Infecciosos, 84.9%

FIGURA 2
Cumplimentación por servicios

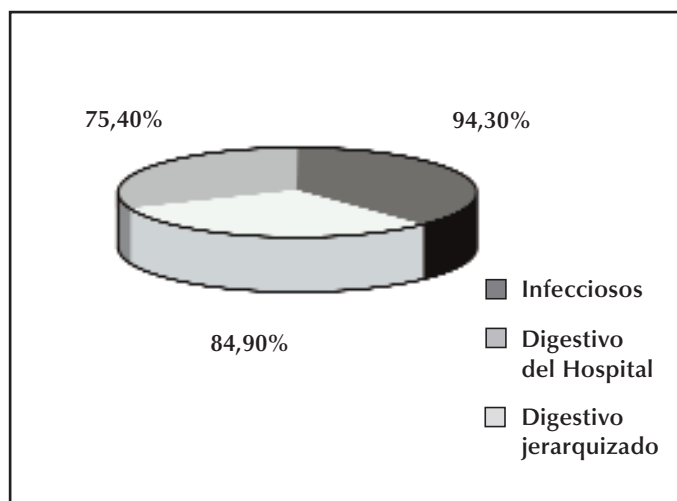


FIGURA 3
Indicaciones del tratamiento

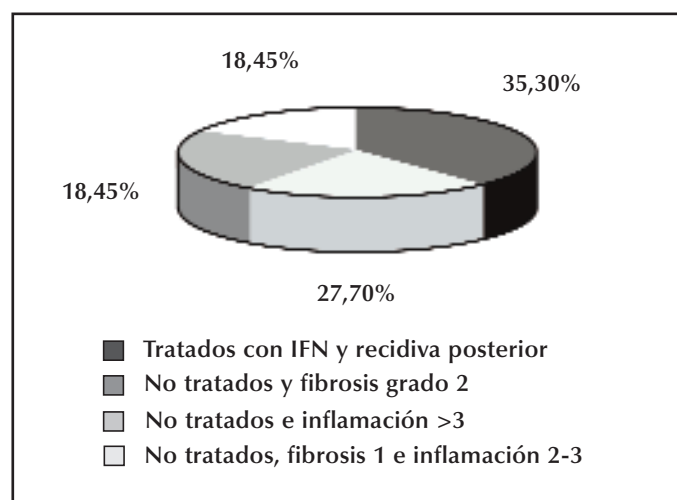


FIGURA 4
Distribución por servicios

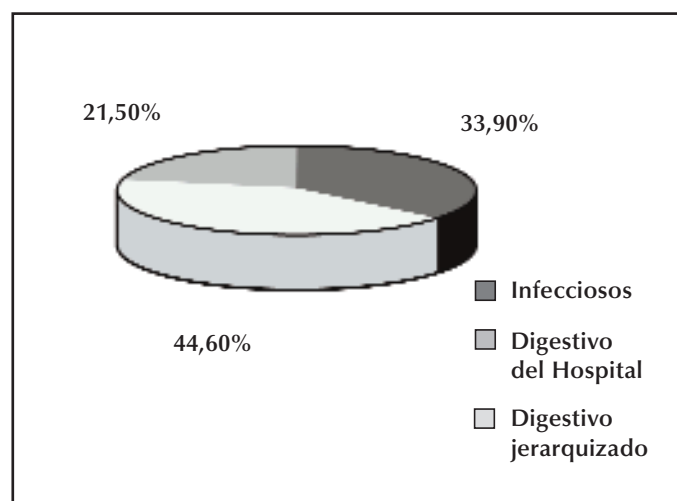


FIGURA 5
Respuesta bioquímica

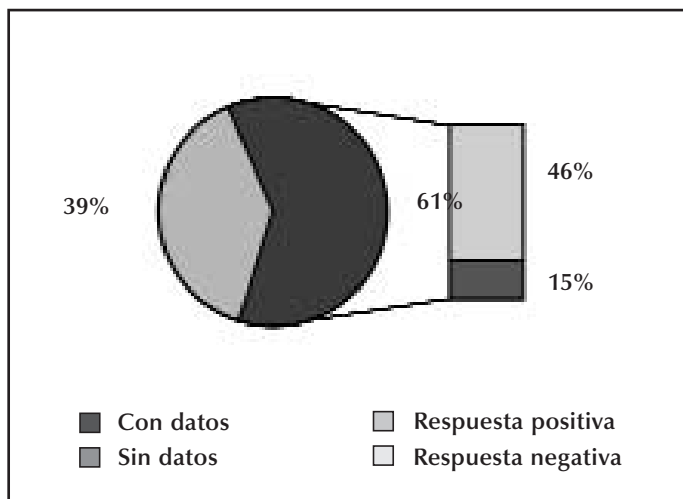


FIGURA 6
Respuesta virológica

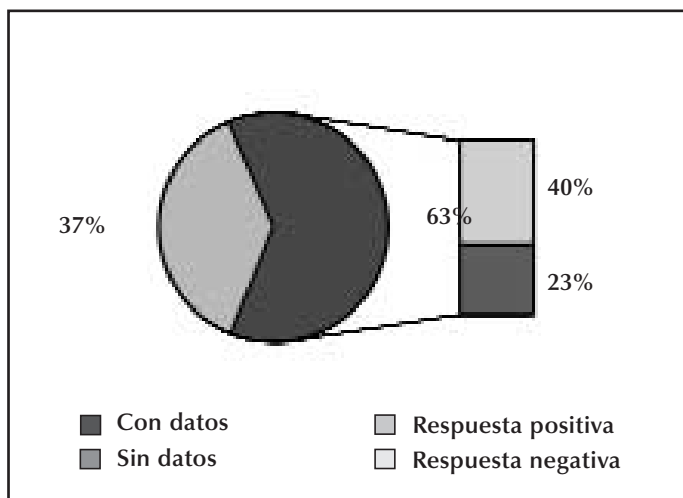
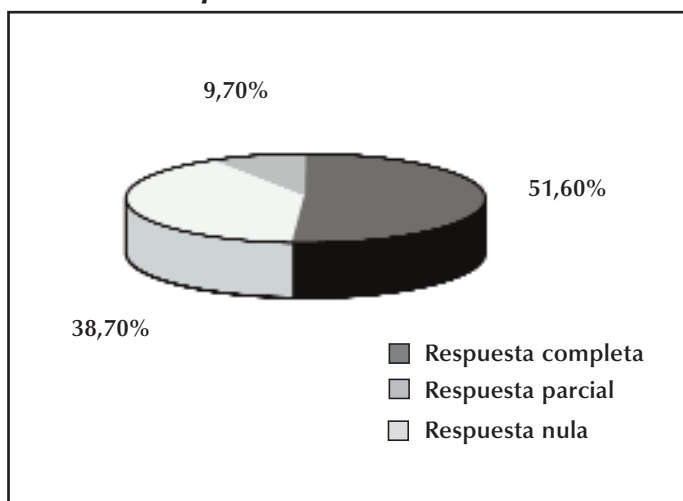


FIGURA 7
Respuesta al tratamiento



para Digestivo del hospital y 75.4% para Digestivo extrahospitalario (figura 2). El Servicio de Infecciosos es el de mayor grado de cumplimentación debido a la estrecha comunicación y colaboración que existe entre este Servicio y el de Farmacia, debido a una amplia experiencia de colaboración en otros tratamientos. El menor grado relativo de cumplimentación de Digestivo extrahospitalario podría explicarse debido a la ubicación externa al hospital, lo que conlleva una mayor dificultad práctica de comunicación con los médicos prescriptores.

65 de los 66 inicios de tratamiento con ribavirina e interferón α 2a/2b solicitados entre diciembre de 1999 y abril de 2001 se ajustaban a las indicaciones autorizadas por el Ministerio. El único paciente que no se ajustaba presentaba ausencia de fibrosis y baja actividad inflamatoria y, por tanto, no inició el tratamiento. De los 65 pacientes que inician el tratamiento, 40 (61.5%) son hombres y 25 (38.5%) mujeres, con una edad media de 40 años y sólo 4 (6.2%) presentaban coinfección con VIH.

La figura 3 muestra la clasificación por grupos de las indicaciones del tratamiento combinado observándose que:

- 23 (35.3%) son pacientes tratados previamente con interferón y recidiva posterior,
- 18 (27.7%) son pacientes no tratados con fibrosis grado 2,
- 12 (18.5%) son pacientes no tratados previamente con inflamación portal o lobular >3 y
- 12 (18.5%) son pacientes no tratados previamente con fibrosis grado 1 e inflamación grado 2-3.

La distribución de los pacientes tratados por servicios prescriptores se recoge en la figura 4.

La aparición de nuevos fármacos muy activos frente al VIH ha hecho que aumente considerablemente la espe-

TABLA 1
Respuesta al tratamiento en función de distintos factores predictivos

	n	hombres (%)	edad media	fibrosis 4 (%)	genotipo 1b (%)
Respuesta completa	16	43,5	39	18,8	25
Respuesta parcial	12	66,7	42,5	16,7	33,3
Respuesta nula	3	66,7	47,7	33,3	100

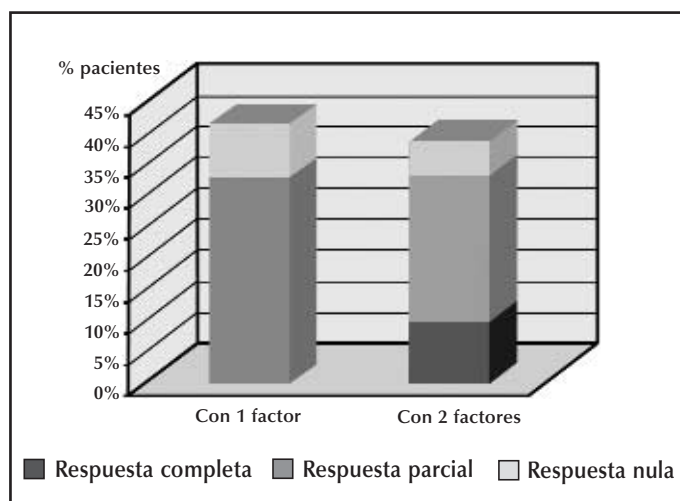
ranza de vida de estos pacientes y como consecuencia de esto ha aumentado la mortalidad asociada a otras patologías subyacentes como la hepatitis C. (15)

Este hecho, unido a que la hepatitis crónica por VHC puede progresar más rápidamente en los pacientes inmunocomprometidos y, por tanto, también en los coinfectados con VIH, condiciona que el tratamiento de dicha enfermedad en estos pacientes adquiera una mayor relevancia y que sea necesario identificarlos tempranamente para poder instaurar cuanto antes un tratamiento efectivo. (7,15)

Hay que tener en cuenta que no todos estos pacientes son susceptibles de tratamiento. Son candidatos al mismo aquellos con enfermedad por VIH estable, cifras altas de CD4 y niveles indetectables de carga viral. En estos pacientes el manejo de la enfermedad es igual al de los no coinfectados. El tratamiento también está justificado en los pacientes con enfermedad hepática avanzada para detener la enfermedad y en aquellos con signos de hepatotoxicidad durante la terapia antirretroviral para poder continuarla o reiniciarla. (15)

Los datos existentes sobre monoterapia con interferón señalan que la respuesta en pacientes coinfectados por VIH es similar a la de los no coinfectados. Con terapia combinada hay menos estudios, pero los datos preliminares indican que la respuesta es mayor que con

FIGURA 8
Influencia del número de factores en la respuesta



monoterapia y las cifras de respuesta sostenida son similares a las de los no coinfectados. (7,15-17)

Cuando se tratan ambas infecciones al mismo tiempo debe realizarse un estrecho seguimiento del paciente por la posible aparición de interacciones entre el tratamiento combinado y los fármacos antirretrovirales, lo que puede dar lugar a un aumento de los efectos adversos o a la disminución de la actividad antiviral. (15)

En este estudio sólo hay cuatro pacientes que presentan coinfección con VIH. Debido a ser escaso y a que diversos estudios parecen indicar que su tasa de respuesta sostenida es similar a las de los pacientes no coinfectados,

no se analiza por separado la respuesta de este grupo de pacientes y se incluyen en el grupo general.

Para valorar la efectividad del tratamiento se evalúa la respuesta bioquímica y virológica a los tres meses.

A este respecto hay que señalar que la validez de la normalización de la ALT y de la negativización del ARN del VHC a los 3 meses de tratamiento como indicadores tempranos de la respuesta al final del tratamiento es un punto controvertido. Mientras algunos estudios muestran poca fiabilidad de estos parámetros, otros como los realizados por Myron J. Tong et al (18) y Davis et al (19) muestran la validez de estos parámetros como buenos predictores de la respuesta al final del tratamiento, mostrando una mayor capacidad predictora la respuesta virológica (negativización del ARN del VHC) que la respuesta bioquímica (normalización de la ALT).

Esto hace que sea necesario realizar más estudios que demuestren la idoneidad de estos parámetros a los 3 meses como predictores de la respuesta al final del tratamiento, lo que permitiría la utilización del tratamiento combinado de una forma más eficiente.

Se dispone de datos bioquímicos a los 3 meses de 40 pacientes (62.0) de los que la respuesta es positiva en 30 (75%) de este grupo y negativa en 10 (25%). (Figura 5)

Se dispone de datos virológicos a los 3 meses de 46 pacientes (63%) y de éstos, 29 (63%) del grupo negativizaron el ARN-VHC a los tres meses y 17 (37%) no tuvieron respuesta. (Figura 6)

La ausencia de datos bioquímicos y virológicos en algunos pacientes se debe a que no existe una base de datos única que integre todos los Servicios que dependen del hospital incluidos los extrahospitalarios.

De los 65 pacientes estudiados sólo se dispone de datos completos (bioquímicos y virológicos) a los 3 meses de 31 pacientes (48%), obteniéndose respuesta completa en 16 (51.6%), parcial en 12 (38.7%) y nula en 3 (9.7%). (figura 7).

El análisis de la respuesta en función de los siguientes factores predictivos de mala respuesta: edad superior a 40 años, sexo mascu-

lino, grado de fibrosis 3-4 determinado según el índice de Knodell y genotipo 1b, se resume en la tabla 1.

Se observa que en los pacientes con respuesta completa hay un menor porcentaje de hombres y la edad media también es menor que en los que responden de forma parcial o nula. Se observa también que mientras el porcentaje de pacientes con fibrosis grado 4 es similar en los pacientes con respuesta completa o parcial, este porcentaje se duplica en aquellos que no responden. Y por último, llama la atención que mientras el 100% de los pacientes con respuesta nula tienen genotipo 1b, este porcentaje disminuye al 33.3% en los pacientes con respuesta parcial y al 25.0% en los que responden de forma completa.

Estos resultados muestran que los factores estudiados predisponen una peor respuesta al tratamiento con ribavirina e interferón, corroborando así otros estudios realizados; y de estos factores el que parece que determina de una forma más clara la predicción de mala respuesta en este estudio es el genotipo 1b.

El análisis de la influencia en la respuesta de la presencia de varios factores predictores en un mismo paciente se recoge en la figura 8. Con un único factor hay 10 pacientes, (41.9%) del total y de estos, 76.9% respondieron de forma completa, 23.1% tuvieron respuesta parcial y 0% respuesta nula. Con dos factores hay 12 pacientes (38.7%) y en este grupo la respuesta fue completa en el 25.0%, parcial en el 58.3% y nula en el 16.7%.

Estos resultados indican que la presencia de más de uno de estos factores predictores en un mismo paciente condiciona una peor respuesta al tratamiento combinado.

Conclusiones

- 1- Se observa un alto grado de cumplimiento del protocolo.
- 2- Las indicaciones se ajustaban a las autorizadas por el Ministerio de Sanidad y Consumo.
- 3- La edad mayor de 40 años, el sexo masculino, un alto grado de fibrosis y la presencia de genotipo 1b son condicionantes de una peor respuesta al tratamiento.

- 4- La respuesta depende del número de factores predictivos presentes en un mismo paciente.

Bibliografía

- 1- Hepatitis crónica. El médico interactivo. Diario electrónico de la Sanidad. <http://www.medynet.com/elmedico/aula/tema8/hea1.htm>. Consultada el 10/02/2002.
- 2- Amador MP, Alcácer MA, Revuelta MP, Abad B. Ribavirina en la hepatitis C crónica. *Rev O.F.I.L* 1999; 9: 9-17.
- 3- Barrero B, Cabezuelo VH, Calín AI, Donaire del Yerro I, Fernández C, González M, et al. Revisión del tratamiento de la hepatitis C crónica. *Farmacoterapia* 2000; 17: 164-68.
- 4- David E Kaplan, MD. Hepatitis C. Overview of Recent Therapeutic Advances. *The Osler Medical Journal*. <http://www.omj.med.jhu.edu/topics/vol5/jan99.shtml>. Consultada el 10/10/2002.
- 5- Serrano O, Serralta G, Camacho J. Tratamiento de la hepatitis C: interferón sólo y en asociación. *Farmacoterapia* 2000; 15: 174-78.
- 6- Rodríguez MS, Narvate A, Concheiro E, Vila JL. Atención farmacéutica a pacientes con hepatitis C crónica. *Farm Hosp* 2000; 24 (Esp Congr): 9
- 7- Calleja JL, Martínez JL, Albillos A. Tratamiento de la hepatitis crónica por virus C. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud* 2001; 25: 69-77
- 8- Sammy MD, Paul MD. *Hepatology Focus: Update on hepatitis C treatment*. <http://www.medscape.com/medscape/gastro/journal/2001/v03..../pnt-mgi7148.mart.htm>. Consultada el 30/08/2001.
- 9- Gómez de Salazar ME, Hurtado MF, Martínez MJ, Durán A, Alfaro A, Sainz de Rozas C. Seguimiento de pacientes con hepatitis C en tratamiento con ribavirina e interferón alfa-2b. *Farm Hosp* 2000; 24 (Esp Congr): 83
- 10- Rebetol®. Madrid. Ficha técnica. Schering Plough. 1999.
- 11- EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. Consensus Statement. *J. Hepatol* 1999; 30: 956-61.
- 12- González. Y, Penalba MP. Terapéutica en hepatitis C. En Cuña B, Bermejo MT, Napal V, Valverde E (ed). *Manual del residente en farmacia hospitalaria*. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 1999.p. 419-23.
- 13- Nezam H Afdhal, MD. Therapy for hepatitis C. American Association for the study of Liver diseases 51st Annual Meeting and Postgraduate Course. http://www.medscape.com/medscape/con/2000/AASLD/Story.cmf?story_id=1783. Consultada el 30/08/2001
- 14- Knodell RG, Ishad KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981; 1 (5): 431-35.
- 15- Expert Perspectives: Strategies for the Management of HIV/HCV Coinfection. <http://www.prous.com//ttmsida>. Consultada en 07/2002.
- 16- Milan MD, Anthony MD. Hepatitis C and Human Immunodeficiency virus Coinfections. *J Clin Gastroenterol* 2001; 33 (5): 367-74.
- 17- Causse X, Payen JL, Izopet J, Girardin MF, French Multicenter Study Group et al. Does HIV-infection influence the response of chronic hepatitis C to interferon treatment? A French multicenter prospective study. *J. Hepatol* 2000; 32 (6): 1003-1010.
- 18- Myron J Tong, Lawrence M Blatt, John G McHutchison, Ruth L Co, Andrew Conrad. Prediction of response during interferon alfa 2b therapy in chronic hepatitis C patients using viral and biochemical characteristics: A comparison. *Hepatology* 1997; 26 (6): 1640-45.
- 19- Davis GL. Monitoring of viral levels during therapy of hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36 (5 suppl): s145-51.

Tratamento de infecções fúngicas sistémicas: novas perspectivas farmacológicas

Rev. O.F.I.L. 2003, 13;2:23-31

*BIZARRO A, **DINIS AP

Farmacêuticas Hospitalares

* Assistente Principal (Centro Hospitalar de Coimbra)

** Estagiária da Carreira Técnica Superior de Saúde, Ramo de Farmácia, 3.º Ano.

Resumo

A incidência das infecções fúngicas invasivas, tem aumentado de sobremaneira nos últimos 20 anos, fruto das novas estratégias terapêuticas, das técnicas cirúrgicas ou mesmo da emergência da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA). Da vasta panóplia terapêutica disponível, os polienos e os azóis têm-se patenteado como os agentes farmacológicos mais eficazes, ainda que limitados pela toxicidade dos primeiros e pelas resistências cruzadas dos segundos.

Recentemente, foram aprovados dois novos antifúngicos –**caspofungina** e **voriconazol**– pela EMEA e pela FDA. A **caspofungina**, é o primeiro membro de uma nova classe de antifúngicos (as **equinocandinas**), caracterizadas por inibirem a síntese do glucano, com conseqüente inibição da síntese da parede celular. Já o **voriconazol**, é um triazol desenvolvido a partir do fluconazol, em que se conseguiu aumentar o espectro de acção e a potência antifúngica.

Pretende-se fazer uma caracterização destes dois novos antifúngicos, abordando os seus mecanismos de acção, espectro de actividade *in vitro* e *in vivo*, farmacocinética, efeitos secundários, interacções farmacológicas, posologias, indicações e considerações farmacoeconómicas.

Palavras-chave: Antifúngico, Voriconazol, Caspofungina.

Treatment of sistemic fungic infections: new pharmacological prospects

Summary

The incidence of invasive fungal infections has increased significantly over the past 20 years, as result of new therapeutically strategies, surgical techniques or emergence of Human Immunodeficiency Syndrome's (AIDS). Among the vast available therapeutically panoply, polyenes and azoles have been considered as the most efficacious pharmacological agents, even if limited by the first ones toxicity and by the seconds crossed resistances.

Recently two new antifungal –**caspofungin** and **voriconazole**– have been approved by EMEA and FDA. **Caspofungin** is the first member of a new class of antifungal agents (**echinocandins**), characterized for inhibiting glucan synthesis, with consequent inhibition of cell wall synthesis. And voriconazole is a triazole developed from fluconazole, in order to increase activity's spectrum and antifungal potency.

The aim of this study is characterize these two new antifungal, by analysing its mechanism of action, *in vitro* and *in vivo* spectrum activity, pharmacokinetics, adverse effects, drug interactions, dosage guidelines, indications and pharmacoeconomic considerations.

Key Words: Antifungal, Voriconazole, Caspofungin.

Introdução

A incidência das infecções fúngicas tem aumentado significativamente nas últimas duas décadas, representando 6 a 10% de todas as infecções nosocomiais (1).

A *Candida* spp, o *Aspergillus* spp, o *Fusarium* spp e o *Cryptococcus* spp, são os principais agentes implicados nessas infecções, estando os três primeiros associados a infecções invasoras com prognóstico muito reservado.

Entre os factores que têm contribuído para este facto, salientam-se (1-3):

- O aumento crescente dos transplantes de órgãos;
- A emergência da SIDA;
- O recurso a antibióticos de largo espectro de acção e/ou prolongamento na duração dos tratamentos;
- A utilização de protocolos de quimioterapia mais agressivos;

- A administração de nutrição artificial (entérica e/ou parentérica);
- O recurso a terapêuticas imunossupressoras;
- O recurso a procedimentos invasivos (cateteres intravenosos ou urinários, e intubação endotraqueal).

O diagnóstico microbiológico precoce (identificando o agente etiológico e determinando a sua sensibilidade), possibilita um tratamento antifúngico específico, conduzindo pois, ao uso racional de uma terapêutica antifúngica e à limitação das resistências.

Apesar dos avanços no diagnóstico e na terapêutica verificados nos últimos anos, permanecem elevados os índices de morbidade e mortalidade, assim como os custos associados a este tipo de infecções (4, 5).

Até aos anos 40, escassos eram os agentes farmacológicos, destinados ao tratamento de infecções fúngicas sistémicas. No entanto, o desenvolvimento de polienos –como a nistati-

na— durante esse período, e posteriormente da anfotericina B, representaram uma nova era.

Esta última, ainda hoje se apresenta como uma alternativa terapêutica credível, tendo no entanto decorrente dessa sua utilização, um elevado número de efeitos secundários, relacionados com o próprio fármaco (nefrotoxicidade e alterações electrolíticas), ou com a administração (febre, hipotensão e náuseas).

A continua investigação de novos antifúngicos sistémicos, levou então à descoberta dos azóis - cetoconazol (1980), seguida do fluconazol e do itraconazol (no início dos anos 90). Disponibilizados em formulação oral, demonstraram um maior perfil de segurança em relação à anfotericina B, estando no entanto sujeitos a algumas limitações, no que concerne aos mecanismos de acção fungistática, às interacções farmacológicas variadas (devido ao metabolismo pelo citocromo P450) ou à própria selectividade na actividade fúngica (6).

Assim, na expectativa de descobrir novos agentes farmacológicos com um melhor perfil de segurança e um maior espectro de actividade, as investigações científicas continuaram, tendo culminado já no início do século XXI com a aprovação pela EMEA e FDA de dois novos agentes sistémicos - o *Voriconazol* e a *Caspofungina* (ver Tabela 1).

CASPOFUNGINA

Mecanismo de acção

É um derivado semisintético lipoproteico, resultante da fermentação do fungo *Glarea lozoyensis*, e cuja estrutura química se representa na Figura 1.

É o primeiro agente de uma nova classe - denominada de equinocandinas - caracterizado por um inovador e mais específico mecanismo de acção, através da inibição da enzima β -(1,3)-D-glucano sintetase (responsável pela formação dos polímeros glucano, constituintes da parede celular de muitos fungos patogénicos).

Sendo a parede celular, uma estrutura característica dos eucariotas mais primitivos e, por conseguinte, ausente nas células dos mamíferos, as equinocandinas actuam selectivamente nas células fúngicas, sendo potentes agentes fungicidas (8).

Espectro de actividade *in vitro*

Demonstra um largo espectro de actividade antifúngica *in vitro*, actuando contra as espécies de *Aspergillus* (*A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. Terreus* e *A. Níger*), de *Cândida*, (sensíveis ou resistentes aos azóis, e resistentes à anfotericina B) e de *Pneumocystis carinii*. No entanto,

FIGURA 1

Estrutura química da Caspofungina (esquerda) e do Voriconazol (direita)

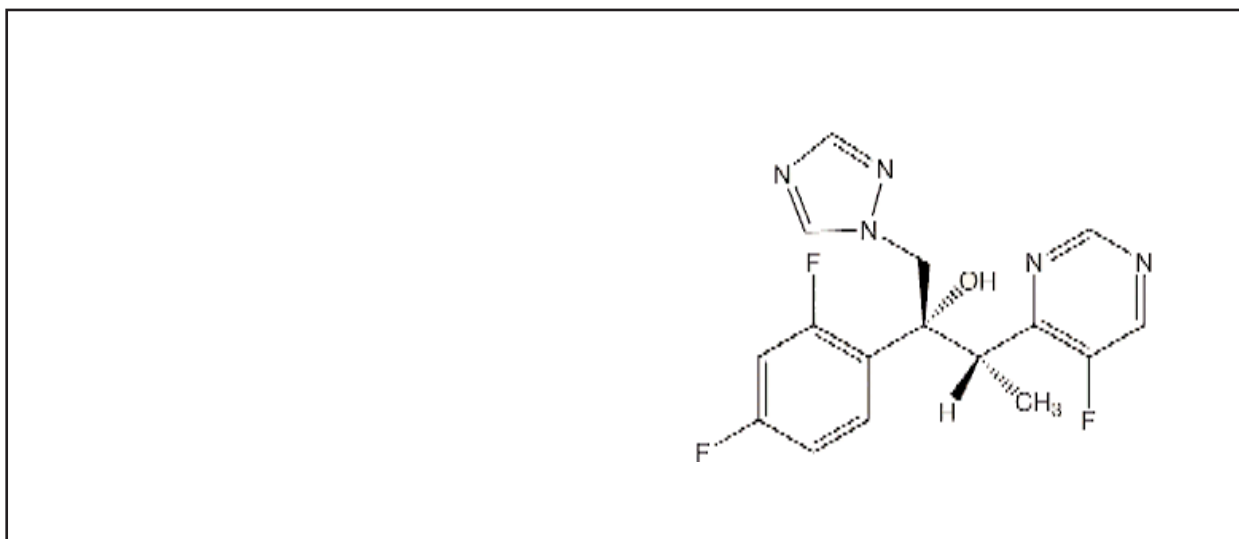


TABELA 1
*Principais fármacos utilizados no tratamento
 de infecções fúngicas sistémicas*

Antifúngico	Mecanismo de acção	Apresentação	Espectro de Actividade
Polienos:			
Anfotericina B	Ligação ao ergosterol, presente na membrana celular dos fungos, com alteração da permeabilidade iónica (7).	Pó para solução para perfusão.	Amplo (Fungicida)
Anfotericina B complexo lipídico		Suspensão Injectável.	Amplo (Fungicida)
Anfotericina B lipossomica		Pó para solução para perfusão.	Amplo (Fungicida)
Anfotericina B dispersão coloidal		Pó para solução para perfusão.	Amplo (Fungicida)
Nistatina lipossomica**			Amplo (Fungicida)
Azois:			
Cetoconazol	Inibição da 14- α desmetilase, enzima ligada ao citocromo P-450, com consequente inibição da síntese do ergosterol, presente na membrana celular dos fungo alterando-lhe a permeabilidade iónica (7).	Comprimidos.	Amplo (Fungistático)
Fluconazol		Cápsulas; Solução Injectável.	Amplo (Fungistático)
Itraconazol		Cápsulas; Suspensão oral.	Amplo (Fungistático)
Voriconazol		Comprimidos; Pó para solução injectável.	Amplo (Fungicida/ Fungistático)
Posoconazol*			Amplo (Fungicida/ Fungistático)
Ravuconazol*			Amplo (Fungicida/ Fungistático)
Análogos dos nucleósidos:			
5- Fluorocitosina	Inibição da síntese do DNA fúngico (7).	Cápsulas.	Cândida e outras leveduras (Fungistático)
Equinocandinas:			
Caspofungina	Inibição da enzima β -(1,3)-D-glucano sintetase, inibindo a formação da parede celular do fungo (1, 8).	Pó para solução injectável.	Amplo (Fungicida)
Micafungina*			Amplo (Fungicida)
Anidulafungina*			Amplo (Fungicida)

* Moléculas em ensaios clínicos

** Nova formulação para administração intravenosa em ensaios clínicos.

apresenta uma actividade limitada contra o *Cryptococcus neoformans*, o *Fusarium spp.*, o *Paecilomyces spp.*, o *Rhizopus spp.*, o *Histoplasma spp.* e contra o *Blatomomyces spp.* (8-10).

Farmacocinética

O perfil concentração-tempo, indica que as concentrações de caspofungina diminuem de uma forma trifásica após a sua perfusão durante 1 hora. Imediatamente após a perfusão, ocorre uma fase α curta (semi-vida de 1-2 h), seguida da fase β (semi-vida de 9 a 11 h), e por fim da fase γ (semi-vida de 40 a 50 h), que aparenta ser responsável pela demorada libertação da caspofungina a partir dos tecidos.

Este fármaco, apresenta um volume de distribuição baixo (9,67 L) e liga-se extensamente às proteínas plasmáticas (97%). Sofre uma metabolização lenta por hidrólise, N-acetilação, e por degradação espontânea (originando um peptídeo de anel aberto sem actividade antifúngica), sendo os metabolitos excretados na urina e nas fezes (9).

Efeitos secundários

Demonstrou uma boa tolerância nos ensaios clínicos realizados em adultos com aspergilose invasiva que receberam 70 mg como dose carga, seguida de uma dose diária de 50 mg durante 1 a 162 dias. Os efeitos secundários registados com maior incidência foram a febre, as náuseas, os vômitos e irritação venosa e os mais graves a infiltração pulmonar e hipercalcemia.

Deste modo, a sua tolerabilidade parece ser superior à da anfotericina B e comparável à do fluconazol (8).

Interacções farmacológicas

Os parâmetros farmacocinéticos nas doses recomendadas, não foram significativamente alterados em co-administração com itraconazol injectável (200 mg/dia durante 14 dias), com anfotericina B, com micofenolato de mofetil ou com tacrolimus. No entanto, e como as concentrações plasmáticas deste último diminuem cerca de 20% nessa adminis-

tração concomitante, recomenda-se pois, a monitorização das suas concentrações séricas (8).

Na administração concomitante com ciclosporina, verificou-se um aumento transitório das enzimas hepáticas (ALT e AST), retrocedendo para valores normais após a interrupção da administração. Assim, é conveniente a monitorização das enzimas hepáticas, aquando da administração de ambos.

No que diz respeito às concentrações da caspofungina, é perceptível uma diminuição - ainda que ligeira - em doentes infectados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) em tratamento com efavirenz, efeito esse, possivelmente alargado a outros agentes antiretroviricos (9,10).

Dosagem e Administração

A solução injectável para administração intravenosa, é a única forma farmacêutica disponível, encontrando-se recomendada uma dose carga de 70 mg no primeiro dia, seguida de 50 mg uma vez ao dia em perfusão de 1 hora.

Não são necessários ajustes posológicos em doentes idosos (idade >65 anos) que apresentem insuficiência renal. Nos doentes com insuficiência hepática moderada (7 a 9 na escala de Chil-Plough) após a dose carga de 70 mg, recomenda-se 35 mg de caspofungina por dia.

Está indicada para o tratamento da **aspergilose invasiva** em doentes refractários ou intolerantes a outros agentes convencionais, incluindo a Anfotericina B ou o itraconazol, sendo a refractariedade definida como a progressão da infecção ou o insucesso na melhoria, após um período mínimo de 7 dias de tratamento prévio com doses terapêuticas de um antifúngico eficaz (11).

VORICONAZOL

Mecanismo de acção

É antifúngico triazólico, obtido por síntese a partir do fluconazol, através da substituição do anel triazólico por um grupo 4-fluoropirimidina e pela introdução do grupo α -metil na estrutura propil do fluconazol (ver Figura 1). Tais alterações, permitiram no primeiro caso,

um alargamento do espectro de acção e, no segundo, um aumento da potência. O seu mecanismo de acção é, em tudo, semelhante aos outros azóis - inibição da enzima 14- α desmetilase (citocromo P450) - com a consequente inibição da membrana celular fúngica (6,12,13).

Espectro de actividade in vitro e in vivo

Apresenta uma actividade in vitro contra as espécies de *Cândida* (incluindo *C. krusei* resistente ao fluconazol), de *Aspergillus* (*A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. Terreus* e *A. Níger*, *A. nidulans*), *Scedosporium spp.* e *Fusarium spp.*. E ainda para espécies menos comuns como as *Paecilomyces*, *Histoplasma capsulatum*, *Penicillium* e para a maioria das espécies causadoras de *Phaeohyphomycoses* (*Alternaria*, *Bipolaris*, *Scedosporium*, *Exophiala*, *Acrophialophora*, *Phialemonium Phialophora* e *Wangiella*). Apresentou ainda uma resposta completa ou parcial, no tratamento de infecções causadas por *Cryptococcus neoformans*.

No entanto para as espécies *Zygomycetes spp.* e *Sporotrichosis spp.* não demonstra actividade.

O voriconazol, é ainda efectivo quer in vitro, quer em modelos animais para *blastomycoses* (3,12,13).

Farmacocinética

Apresenta uma farmacocinética não linear, isto é, não existe uma proporcionalidade directa entre o aumento das doses e as suas concentrações séricas.

A sua biodisponibilidade oral é de 96%, sendo que as concentrações séricas máximas, são atingidas num período inferior 2 horas.

Liga-se às proteínas plasmáticas em cerca de 58% e, tem um volume de distribuição no estado estacionário de 4,6 L/kg, o que sugere uma extensa distribuição nos tecidos. Relativamente ao seu metabolismo, realiza-se por via hepática através do citocromo P-450 pelas isoenzimas CYP2C19, CYP2C9 e CYP3A4, sendo os seus metabolitos eliminados maioritariamente na urina (90%). Apenas 2% da dose excretada, aparece na forma inalterada na urina. A sua semivida é de aproximadamente 6

horas com a dose de manutenção (200mg).

A variabilidade inter-individual da farmacocinética do voriconazol é elevada (6,12,13).

Efeitos secundários

Foi bem tolerado na maioria dos doentes que participaram nos ensaios clínicos, sendo as reacções adversas mais frequentes (>1/10) febre, exantema, vómitos, náuseas, diarreia, cefaleias, edema periférico, dor abdominal e distúrbios oculares (em cerca de 30% dos doentes). A alteração da acuidade visual (visão turva, alteração da visão a cores ou fotofobia) é transitória, apresentando na maioria dos casos uma resolução espontânea após 60 minutos (6,12,13).

Interacções farmacológicas

Devido ao facto de ser metabolizado pelas isoenzimas do citocromo P450, os seus parâmetros farmacocinéticos podem ser alterados pelos fármacos inibidores ou indutores destas enzimas (ver Tabela 2) (6,12,13).

Dosagem e Administração

Está disponível em duas formas de apresentação - comprimidos e pó para solução injectável. O regime intravenoso, consiste numa dose carga de 6 mg/kg cada 12 horas no primeiro dia, seguido de 4 mg/kg cada 12 horas como dose de manutenção, sendo a taxa de perfusão recomendada de 3 mg/kg/hora. A terapêutica oral deve ser ajustada em função do peso corporal. Assim, e para doentes com um peso igual ou superior a 40 kg, recomenda-se 200 mg a cada 12 horas, sendo que, para indivíduos com menos de 40 kg, estão indicados 100 mg cada 12 horas.

Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes idosos ou com insuficiência renal. Já nos casos de cirrose ligeira a moderada, recomenda-se manter a dose carga e reduzir para metade a dose de manutenção.

O **Voriconazol** pode ser usado em adultos e em crianças com idade superior a 2 anos, no tratamento da *aspergilose invasiva*, de infecções invasivas graves causada por *Candida* resis-

TABELA 2
Interacções farmacológicas com o Voriconazol

Medicamento	Resultado	Acção
Terfenadina, astemizol, cisapride, pimozide e quinidina.	Aumento das concentrações plasmáticas dos fármacos, prolongamento do intervalo QTc e raramente ocorrência de torsades de pointes.	Contraindicado.
Rifampicina, carbamazepina e fenobarbital	Diminuição das concentrações plasmáticas do voriconazol.	Contraindicado.
Alcalóides da cravagem do centeio (ergotamina, dihidroergotamina), Sirolimus	Aumento das concentrações plasmáticas dos fármacos.	Contraindicado.
Tacrolimus	Aumentou a $C_{máx}$ e a AUC_t do tacrolimus.	Reduzir a dose de tacrolimus para um terço e monitorizar.
Varfarina	Aumento do tempo de protrombina.	Monitorização.
Ciclosporina	Aumentou a $C_{máx}$ e a AUC_t da ciclosporina	Reduzir a dose para metade e monitorizar
Omeprazol	Aumentou a $C_{máx}$ e a AUC_t do voriconazol em 15% e 41%.	Reduzir a dose de omeprazol para metade.
Estatinas e benzodiazepinas	Aumento das concentrações plasmáticas dos fármacos	Considerar redução de dose.
Alcalóides da vinca	Aumento das concentrações plasmáticas dos fármacos.	Monitorização.
Sulfonilureias	Aumentou os níveis plasmáticos das sulfonilureias.	Monitorizar as glicemias.
Inibidores da protease (IP) (excepto indinavir).	Aumento das concentrações plasmáticas dos IP e do voriconazol.	Monitorizar a toxicidade dos fármacos e/ou perda de eficácia.
NNRTIs	Aumento das concentrações plasmáticas dos NNRTIs.	Monitorizar a toxicidade dos fármacos e/ou perda de eficácia.
Fenitoína	Diminuição dos níveis plasmáticos do voriconazol.	Aumentar a dose de voriconazol de 4 para 5mg/Kg (IV) e de 200 para 400 mg (oral) e monitorizar os níveis de fenitoína.
Rifabutina	Diminuição dos níveis plasmáticos do voriconazol.	Aumentar a dose de voriconazol de 4 para 5mg/kg IV e de 200 para 350 mg oral e contagens do sangue total e dos efeitos secundários (ex. uveíte).

NNRTIs: análogos não nucleosídeos inibidores da transcriptase inversa.

TABELA 3

Comparação dos custos de tratamento das infecções fúngicas sistémicas, baseada nos dados indicados no Resumo das Características do Medicamento (RCM) de cada marca comercial, e no preço unitário fornecido pela indústria farmacêutica em 03/2003.

Fármaco / Marca Comercial	Doses Recomendadas	Preço unitário (€)	Custo diário de tratamento para um adulto de 70 kg (€)
Anfotericina B (<i>Fungizone</i> ®)	0,5 - 1 mg/kg/dia	8.0€ (amp. 50 mg)	8,0 - 16.0€
Anfotericina B complexo lipídico (<i>Abelcet</i> ®)	5 mg/kg/dia	149,8€ (amp. 100 mg)	599,2€
Anfotericina B lipossômica (<i>Ambisome</i> ®)	3 - 5 mg/kg/dia	204,0€ (amp. 50 mg)	816,0 - 1.428,0€
Fluconazol (<i>Diflucan</i> ®)			
Cápsulas	200 - 400mg/dia	10,9€ (200 mg)	10,9 - 21,8€
Solução Injectável	200 - 400mg/dia	9,3€ (100 mg/50 ml) 29,2€ (400 mg/200 ml)	18,5 - 29,2€
Itraconazol (<i>Sporanox</i> ®)			
Cápsulas	200 - 400 mg/dia	1,6€ (100 mg)	3,2- 6,4€
Suspensão oral	200 - 400 mg/dia	54,1€ (1.500mg/150ml)	7,2 - 14,7€
Voriconazol (<i>Vfend</i> ®)			
Comprimidos	400mg cada 12h - 1º dia 200 cada 12h	36,8€ (200 mg)	147,2€ (1º dia) 73,6€ (nos restantes)
Pó para solução injectável	6mg /Kg cada 12h - 1º dia 4 mg/kg cada 12h	158,0€ (200 mg)	632€
Caspofungina (<i>Caspofungin MSD</i> ®)			
	70 mg - 1.º dia 50 mg - nos restantes	638,4€ (amp. 70mg) 501,9€ (amp. 50mg)	638,4€ (1.º dia) 501,9€ (nos restantes)

tes ao fluconazol (incluindo *C. krusei*), por *Scedosporium spp* e *Fusarium spp* (13).

Considerações Farmacoeconómicas

Actualmente, são ainda escassos, os estudos representativos dos custos/efectividade para as terapêuticas anti-fúngicas sistémicas. Por esse

facto, representam-se na Tabela 3, os custos comparativos de tratamento com os agentes antifúngicos, disponíveis no mercado português.

Conclusão

O desenvolvimento científico, conduziu recentemente ao aparecimento de novos fár-

macos, destinados ao tratamento de infecções fúngicas sistémicas.

A caspofungina, apresenta um maior perfil de segurança em relação à anfotericina B e menos interacções farmacológicas do que os azóis. Apesar de não apresentar um espectro de acção in vivo superior ao dos antifúngicos até então disponíveis, é útil em casos de resistências. Já o voriconazol, é um triazol de largo espectro de acção (incluindo o *Fusarium* spp. e o *S. apiospermum*), geralmente bem tolerado, mantendo no entanto o inconveniente das interacções farmacológicas e a incerteza da ocorrência de resistências cruzadas. Ambos os fármacos existem comercializados na forma farmacêutica para administração intravenosa, dispondo ainda o voriconazol, de uma forma oral.

Novas moléculas estão em fase de ensaios clínicos – Anidulafungina, Micafungina, Posaconazol, Ravuconazol - e brevemente farão parte das alternativas terapêuticas antifúngicas. Esperemos que realmente sejam uma mais valia no tratamento destas infecções.

Bibliografia

1. Arathoon GE. Clinical efficacy of Echinocandin antifungals. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2001; 14:685-691.
2. Quindós G. Las Micosis en el Amanecer del Siglo XXI. *Revista Iberoamericana de Micología* 2002; 19:1-4.
3. Gallagher JC, Ashley ESD, Drew RH, Perfec JR. Antifungal pharmacotherapy for invasive mould infections. *Expert Opinion Pharmacotherapy* 2003; 4(2):147-164.
4. Pontón J. Diagnóstico microbiológico de las micosis. *Revista Iberoamericana de Micología* 2002; 19:25-29.
5. Pai MP, Pendland SL. Antifungal Susceptibility Testing in Teaching Hospitals. *The Annals of Pharmacotherapy* 2003, 37:192-196.
6. Sabo JA, Abdel-Rahman SM. Voriconazole: A New Triazole Antifungal. *The Annals of Pharmacotherapy* 2000, 34:1032-1043.
7. Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9.^a edição. United States of America: The McGraw Hill Companies. 1996:1185-1190.
8. Keating GM, Jarvis B. Caspofungin. *Drugs* 2001, 61:1121-1129.
9. Pacetti SA, Gelone SP. Caspofungin Acetate for Treatment of Invasive Fungal Infections. *The Annals of Pharmacotherapy* 2003, 37:90-98.
10. Denning DW. Echinocandins: a new class of antifungal. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2002, 49: 889-891.
11. Caspofungin MSD® - Resumo das Características do Medicamento. 24 de Outubro de 2001. Acessível na Merck Sharp & Dohme.
12. Muijsers RBR, Goa KL, Scott LJ. Voriconazole in the Treatment of Invasive Aspergillosis. *Drugs* 2002, 62 (18): 2655-2664.
13. Vfend® (Voriconazol). Resumo das características do medicamento. 19 de Março de 2002. Disponível em: <http://www.emea.eu.int>.

Impacto económico de la aplicación del Sistema de Dosis Unitarias en un sanatorio privado

Rev. O.F.I.L. 2003, 13;2:33-37

*BERTOLDO P, **ARCE A, **TAPARI E

*Farmacéutica. Servicio de Farmacia. Sanatorio Mayo

**Alumnas 4º año Facultad de Farmacia. Universidad Católica de Córdoba

Resumen

El sistema de dosis unitarias utilizado en la dispensación de medicamentos para pacientes internados realizado por un farmacéutico aumenta la calidad del servicio y mejora la gestión. El objetivo del presente trabajo es evaluar la necesidad de un farmacéutico y su influencia sobre la economía en la gestión de medicamentos. Se evaluaron las intervenciones farmacéuticas realizadas al aplicar dosis unitarias como unidades dispensadas y se ponderó cuali y cuantitativamente las modificaciones generadas por el farmacéutico. Conclusión:

Las actividades desarrolladas por un farmacéutico en un servicio de farmacia hospitalaria y el impacto económico que genera su presencia es una pequeña proporción de los beneficios de este integrante del equipo de salud.

Palabras clave: Sistema de dosis unitarias (SDU), Unidad dispensada (UD).

Correspondencia:
E-mail: pbertoldo@hotmail.com

Economic impact of the application of Unit Dose System in a private clinic

Summary

Unit doses system used by a pharmacist in the supply of medicines in patients admitted at the institution, increased the quality of its intervention and improve the management. The objective of the current work is to evaluate the need of a pharmacist, and its influence on the economy in medicines management. Pharmaceutical interventions were evaluated when unit doses were applied as dispensed units. The modifications of the indications made by the pharmacist, were pondered in quality and quantitatively.

The procedures developed by a pharmacist in a health institution, and the economic impact of these activities, is largely benefits patient health care.

Key words: Unit Doses System (SDU), dispensed unit (UD).

Introducción

El sistema de dosis unitarias estudiado por Barker desde los años 60 (1) es un procedimiento de dispensación de medicamentos utilizado en hospitales para distribuir la medicación a los pacientes internados. Este sistema mejora la gestión de los medicamentos, aumentando la calidad asistencial de la prestación farmacéutica brindando un servicio eficiente y eficaz en el proceso de medicar a un paciente (2). El farmacéutico asegura que el enfermo reciba el medicamento correcto, en la dosis adecuada y el tiempo preciso. Este método genera beneficios para el control de medicamentos cuando se apunta a la centralización de los mismos desde el servicio de farmacia (2).

En la practica la presencia de un profesional farmacéutico es imprescindible debido a que es necesario partir de la interpretación de la prescripción medica, actividad que solo puede realizar un especialista en medicamentos (3). Sin embargo es difícil apreciar, medir y ponderar la importancia de esta tarea diaria del farmacéutico de hospital que logra una vez mas justificar su presencia en el equipo de salud.

El objetivo del presente trabajo es evaluar la necesidad de un farmacéutico y su influencia sobre la economía en la gestión de medicamentos aplicando un sistema de dispensación de dosis unitaria y utilizar indicadores de dispensación que permitan verificar el objetivo anterior.

Materiales y Métodos

Se evaluaron las dispensaciones realizadas desde la farmacia para los pacientes internados en el Sanatorio Mayo de la ciudad de Córdoba (Argentina) durante los meses de marzo y abril del 2000 (50 días) a los cuales se les administró medicamentos por prescripción médica, dispensando las dosis en forma diaria y unitaria. Se excluyeron los pacientes internados en los que no se utilizó esta forma de dispensación de medicamentos: Servicio de Pediatría, Neonatología, consumos de gastos quirúrgicos y hospital de día (Servicio de Oncología).

El sistema de dosis unitarias aplicado (SDU), se realiza según algoritmo n°1 y es ejecutado por un farmacéutico. Se consideró Unidad Dispensada (UD) cada unidad de dosis de medicamento entregada; por ejemplo: un

comprimido, una ampolla, un envase de solución parenteral, una dosis de solución líquida.

Los indicadores utilizados para demostrar el beneficio de la práctica profesional del farmacéutico fueron:

- Unidades de variables modificadas (aumento /disminución, /vías /dosis) por día sobre el total de días estudiados para esa intervención.
- Promedio de costo ahorrado por día según las unidades modificadas en total de los días del estudio
- Ahorro total de la intervención si la misma se repite cada día de trabajo durante un año.

Se utilizó para registro y análisis de datos el programa Epi Info del Centro de Control de Enfermedades (CDC) Atlanta U.S.A. Versión.6.0

Resultados

En el período estudiado el promedio de pacientes totales que recibieron medicamentos con SDU fue 44,6 por día desviación estándar (ds) 11,6.

Las unidades totales dispensadas (UD) por día desde la farmacia con SDU fueron 678,2 ds 231,8.

La relación entre las unidades totales dispensadas (UD) y el número de pacientes por día, tiene una media de 15,9 ds 7,2. y representa cuantas unidades promedio recibe un paciente internado en la institución cada día.

Los egresos diarios presentaron una media 9 ds 4,6 pacientes por día, las unidades dispensadas no utilizadas recuperadas tuvieron un promedio de 53,7 ds 48,5 UD. (Tabla 1)

Durante 50 días que duró la observación el farmacéutico debió agregar medicamentos al pedido de enfermería en el 92% de los días, debido a la omisión en la transcripción. Todos los días (100%) se descontaron medicamentos de los pedidos solicitados por considerarse innecesarios para el paciente solicitado.

En 34% (17/50) de los días se modificaron las vías de administración solicitadas por actualización de la prescripción médica. Las dosis solicitadas por enfermería necesitaron intervención del farmacéutico en 62% de los días estudiados, considerándose estas modificaciones originadas en la dispensación de envases multidosis. La valoración de estas intervenciones expresadas en unidades dispensadas por día y su valor económico se expresan en la Tabla 2.

Discusión

Las intervenciones del farmacéutico originadas en la tarea de revisar indicaciones médicas y transcripciones de los pedidos de enfermería genera cambios en el mismo que pueden implicar: a) Aumento de dosis omitidas por enfermería pero prescritas por el médico al paciente ej. dosis de soluciones parenterales utilizadas en disoluciones b) Disminuciones de unidades solicitadas por enfermería en forma adicional no consignadas en la hoja de prescripciones por el médico, ó solicitadas debido a que la prescripción medica expresa una orden abierta ej. : colocación de un analgésico según dolor c) Cambios de vías, ej. por actualización de la orden medica. d) Cambio de dosis ej. por solicitar en frasco una medicación multidosis que se imputa al paciente según los mL utilizados.

TABLA 1
Datos del estudio

Días de estudio	50
Pacientes con SDU/día	44.6 ds 11.6
Unidades totales dispensadas por día	678.2 ds 231.8
Promedio de Unidades entregadas/paciente/día	15.9 ds 7.2
Promedio de Unidades devueltas/paciente/día	53.7 ds 48.5

TABLA 2
Valoración de las intervenciones

Tipo de Intervenciones realizadas	N° de días de intervención	UD modificadas/día (mediana)	Promedio costo* /día de intervención	Ahorro anual de la intervención
Aumento	46	6	\$6	\$2190
Disminución	50	13.5	\$11.45	\$4179.25
Vías	17	3	\$3.1	\$1131.5
Dosis	31	6	\$2.8	\$1022

*expresado en pesos argentinos (\$1 = 1 dólar)
UD = unidades dispensadas

De los resultados obtenidos entendemos que la dispensación por Dosis Unitarias y la presencia de un farmacéutico fueron necesarios en nuestro centro de salud porque:

1. Evitó la mala interpretación del personal de enfermería al verificar el farmacéutico personalmente la transcripción del pedido. Hecho que generaría un error agregado al administrar un medicamento incorrecto al paciente incorrecto.
2. Realizó ahorro en el costo de adquisición por evitar pérdidas innecesarias durante la vida institucional del medicamento.
3. Optimizó la facturación al sistema de seguridad social ajustando el gasto del medicamento solo a lo necesario y real.

Coincidimos con Aronow y col. (4) que al adecuado control de los recursos se debe sumar la intervención del farmacéutico que sin duda logra con su presencia extraer de la terapia medicamentosa el mayor efecto.

Además consideramos que el farmacéutico es el profesional clave que articula el uso racional de los medicamentos, para optimizar los recursos terapéuticos (5) y el gasto de medicamentos dentro de un hospital.

Si utilizamos el código de impacto según Castro y col (6) la implicancia en costo del proceso de SDU y el farmacéutico dentro del mismo es un valor agregado a la gestión.

Al igual que Mc Mullin (7), estamos convencidos que las actividades de los farmacéuticos representadas por el ahorro de costos que generen a la institución, son una pequeña porción de las ventajas que genera la participación de estos profesionales en la atención de un paciente hospitalizado.

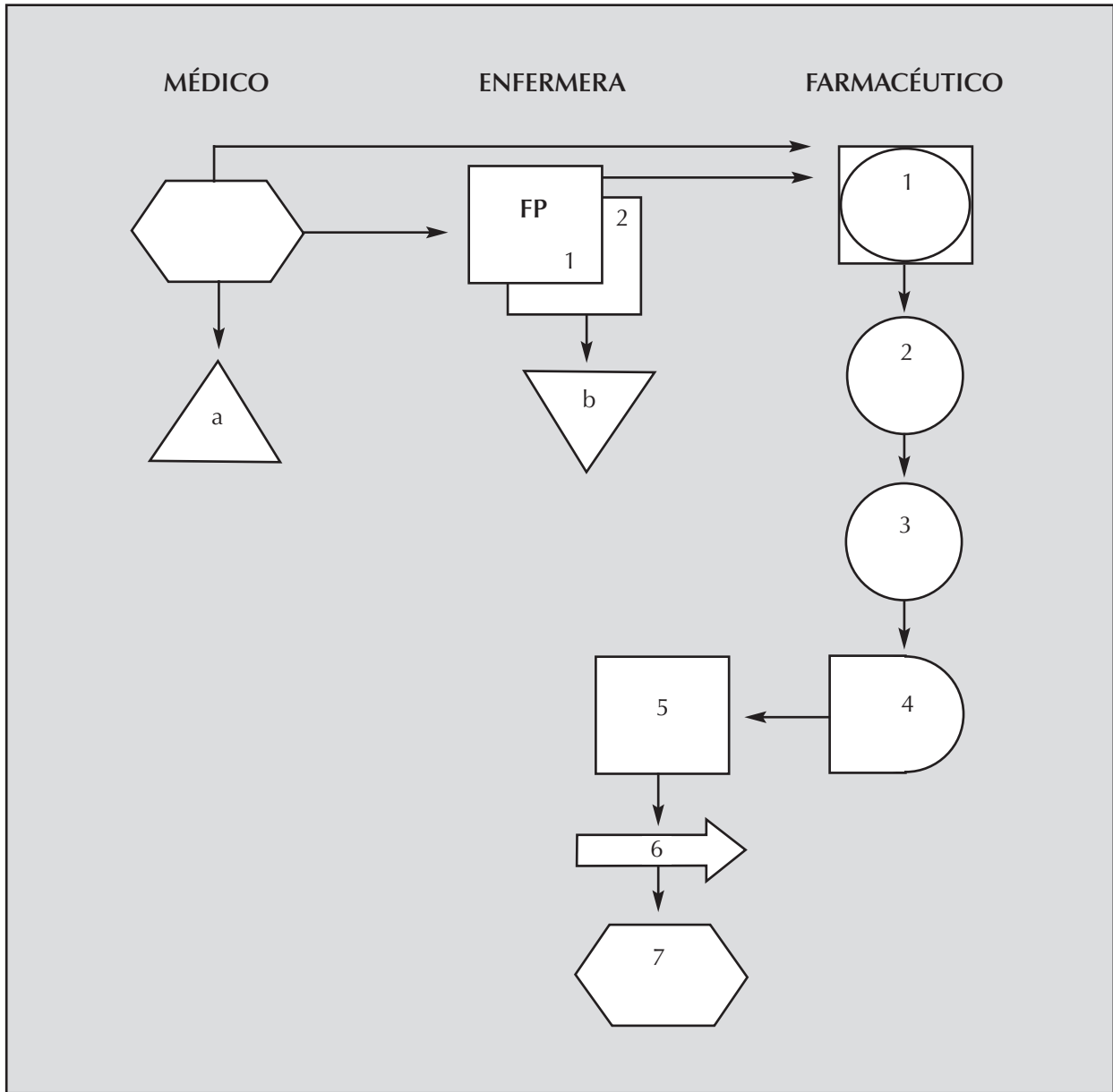
porción de las ventajas que genera la participación de estos profesionales en la atención de un paciente hospitalizado.

Bibliografía

- 1-Barker, K.N Problems in detecting Medication Errors. Am J Hosp Pharm. 1963; Aug: 20-28
- 2- Wertheimer A, Daniels C. Manual para la administración de farmacias hospitalarias. OPS-OMS 1989 p 149-151
- 3- Faus, María José. Concepto y Justificación de la Atención Farmacéutica. Diploma de Atención Farmacéutica. 1999 Unidad 1. Tomo 1. Universidad de Valencia. Pag 19
- 4-Aronow M, Rodríguez C, Peña A, Filinger E. Efectos de la Gestión Farmacéutica Sobre la Demanda de Medicamentos. Hospital General de Agudos "D. Vélez Sarsfield". Buenos Aires. Argentina. Acta Farm. Bonaerense 1999; 18(2): 147-53
- 5- Boetín de Medicamentos Esenciales. OMS n°14 (1993).
- 6- Castro Isabel, Clopes Ana y col. 3° Formación Continuada en Farmacia Hospitalaria. Documentación de las Intervenciones Farmacéuticas. S.E.F.H-2001
- 7-Mc Mullin ST, Hennenfent JA, Ritchie DJ, Heuy WY, Lonergan TP, Schaiff RA, et al. A prospective Randomized Trial to Assess the Impact of Pharmacist Initiated Intervention. Arch Intern Med. 1999; 159:2306-2309.

ALGORITMO N° 1

Circuito de dosis diarias unitarias utilizado en sala común, UCO, UTI



- a Hoja de indicación medica. Se adjunta a la historia del paciente
- FP1 Solicitud de medicamentos por paciente por día de enfermería
- FP2 Duplicado de FP1
- b Constancia de entrega de medicamentos
- 1 Control de solicitud de medicamentos (paso de modificaciones)
- 2 Preparación de dosis unitaria
- 3 Control de calidad de dispensación
- 4 Entrega de dosis a enfermería
- 5 Copia control de unidades entregadas
- 6 Aplicación de dosis al paciente
- 7 Registro con firma de aplicación

Radiofármacos utilizados em Radioterapia

Rev. O.F.I.L. 2003, 13;2:39-42

PEREIRA VEIGA JM

Responsável do Laboratório de Radiofarmácia
Serviços Farmacêuticos, Laboratório de Radiofarmácia, Serviço de Medicina Nuclear
Hospitais da Universidade de Coimbra. Portugal

Resumo

As características metabólicas específicas e imunológicas dos tumores foram utilizadas de uma maneira geral em diagnóstico. O processo de marcação com um radionúclido apresentando características físicas adequadas e a via de administração, determinam a utilização dos radiofármacos no tratamento de doentes oncológicos, assim como em determinadas patologias benignas.

Palavras chave: Radiofármaco, Radiometal, Radionúclido, Radioterapia.

Radiopharmaceutical agents used in Radiotherapy

Summary

The specific metabolic and immunological characteristics of the tumors have been extensively used for diagnosis. Labelled with a radionuclide with suitable physical characteristics and using a proper route of administration, those radiopharmaceuticals can be employed in the management of cancer patients, as well as in the management of some benign disorders.

Key words: Radiopharmaceutical, Radiometal, Radionuclide, Radiotherapy.

Introdução

Para fins terapêuticos é usual associar-se radionúclidos com emissão de electrões de Auger, partículas alfa ou beta, conjuntamente com outros que emitem radiação gama ou de positrões, permitindo a realização de imagem. A radiação gama eventualmente emitida é útil para detectar por meio da imagem, a captação e a biodistribuição dos radiofármacos durante a radioterapia. No entanto, os radionúclidos que apresentam decaimento com energia superior ou inferior a 100-200 KeV podem não produzir imagens de qualidade suficiente. Sendo assim, há que ter em conta o $t_{1/2}$ físico do radiometal, modo de decaimento, custo e sua disponibilidade. O tempo médio é dependente do tempo desejado para o radiofármaco se localizar no tecido alvo.

O uso de um radiometal na produção de radiofármacos, leva ao aparecimento de compostos de coordenação, mantendo o radionúclido permanentemente ligado à molécula bioactiva.

Material e métodos

A radioterapia metabólica é útil na remissão ou regressão de tumores sólidos, em que as partículas da radiação chegam às células tumorais. Estes radiofármacos apresentam a capacidade de entrar em contacto, a nível molecular, com as células cancerígenas exercendo uma acção destrutiva provocada pela radiação. A radiação ionizante lesa também as células normais, daí que seja necessário a selectividade do elemento radioactivo para o cancro, respeitando se possível os tecidos saudáveis. A selectividade do radiofármaco é ditada pela bioespecificidade da molécula marcada para o local presente no tumor.

Existem determinadas estratégias para orientar compostos no tumor, tal como a implementação, durante o tempo necessário, de cápsula ou agulha com radionúclido na região do tumor. O radionúclido é injectado in vivo, directamente na massa do tumor ou na região tumoral após cirurgia ablativa. Há a deposição da molécula marcada que não deverá abandonar a região onde foi injectada,

com captação específica pelas células tumorais. O radiofármaco poderá ser administrado por via endovenosa, devendo possuir elevada afinidade para as células tumorais. Se o radiofármaco é um receptor marcado ávido de moléculas, a captação no tumor ocorre para as células tumorais que expressam o receptor específico. Outra metodologia corresponde ao método da pré-marcação, que consiste em injectar ao doente um anticorpo monoclonal bioestanhado, com posterior administração de uma quantidade precisa de avidina 24 horas após. Este método corresponde à avidinação do tumor, em que os Mabs bioestanhado continuam a circular no sangue como macroagregados de avidina, sendo o excesso catabolizado no fígado. Após a administração do bioestanho marcado às 24 horas, existe uma rápida clearance da região não tumoral, que ligou um derivado do bioestanho, com elevada afinidade tumoral graças à ligação da avidina, sendo rapidamente encontradas elevadas razões tumor/fundo.

Discussão e conclusão

O rénio possui propriedades semelhante ao tecnécio, sendo um elemento promissor em radioterapia, apresentando dois isótopos (^{168}Re e ^{188}Re) com propriedades nucleares diferentes. Os potenciais redox entre complexos de tecnécio são mais rapidamente reduzidos que os de rénio. Os radiofármacos de rénio apresentam maior tendência para reoxidar a ReO_4^- do que os complexos de tecnécio para pertecnetato. Os radiofármacos de rénio são mais inertes à substituição do que os análogos do tecnécio. As moléculas marcadas de rénio são semelhantes às do tecnécio, sendo utilizadas para terapêutica do cancro, nomeadamente no tratamento de metástases ósseas. O ^{168}Re complexa-se com hidroxietileno-difosfonato no osso, por pontes de hidroxapatite, sendo utilizado como paliativo no tratamento da dor metastática óssea.

O estado de oxidação do gálio em solução aquosa é +3, sendo este o mais relevante na química deste elemento. A complexação é dominada por ligandos contendo oxigénio, azoto, enxofre, estabelecendo números de coordenação 3, 4, 5, 6, dependendo do ligan-

do. Os complexos mais estáveis *in vivo* apresentam a coordenação 6, estando o gálio no estado de oxidação +3. Este possui características semelhantes ao Fe (III), sendo utilizado em cintigrafia gama ou tomografia de emissão de positrões (PET). O ^{67}Ga é produzido em ciclotrão, decaindo por emissão gama. O ^{68}Ga é produzido através de gerador $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ decaindo por emissão beta mais, sendo usado em PET. O ^{66}Ga é produzido em ciclotrão com emissão beta mais. Os radiofármacos de gálio deverão ser estáveis à hidrólise (compostos hidroxil), devendo ser mais estáveis do que o Ga (III)-transferrina. Os complexos de gálio *in vivo* deverão ser resistentes à troca com a transferrina do plasma. Os complexos de radiogálio são bastante estáveis em termos termodinâmico ou cinético para a troca com a transferrina. Os ligandos que formam complexos altamente estáveis são geralmente multidentados, contendo grupos carboxil, amino ou tiol. O ^{67}Ga -citrato liga-se à transferrina *in vivo*, utilizando-se no diagnóstico de determinados tipos de tumores, tais como, doença de Hodgkin, cancro do pulmão, linfoma não de Hodgkin, melanoma maligno e leucemia. O ^{67}Ga -transferrina liga-se aos receptores da transferrina presentes nos tecidos tumorais, sendo incorporado na célula tumoral por endocitose. O ^{68}Ga -citrato-transferrina é usado na obtenção de imagens de diagnóstico em PET, mas devido ao seu muito baixo $t_{1/2}$ físico, os estudos dos estádios da doença são diferentes. Foi utilizado como agente tumoral do miocárdio e cerebral.

O índio, em solução aquosa, está no estado de oxidação +3, complexando-se com ligandos contendo grupos azotados, oxigenados e sulfurados, sendo considerado menos agressivo que o gálio. Este prefere ligar-se ao azoto neutro e enxofre negativo, enquanto que o gálio prefere o oxigénio como dador de átomos. O In (III) hidrolisa-se facilmente formando hidróxidos insolúveis a pH superior a 3 ou 4, formando complexos muito fortes com a transferrina. O ^{111}In é produzido em ciclotrão, decaindo por captura electrónica com a subsequente emissão de fotões gama de 173KeV e 247KeV.

O ítrio, em solução aquosa, existe sob a espécie pentavalente Y (III). O ^{90}Y é um emis-

sor beta menos puro utilizado em radioterapia. O ^{86}Y é um emissor de positrões sendo usado em imagem PET, aplicando-se a derivados DTPA ou DOTA. O quelato monocíclico DOTA substitui o DTPA formando complexos cineticamente mais estáveis. O quelato ^{90}Y -DTPA não é ideal devido à instabilidade *in vivo*, resultando na elevada captação óssea.

A química do cobre é restrita a dois estados de oxidação principais, I e II, correspondendo a um oligoelemento presente no corpo humano em ínfimas quantidades.

O ^{201}Tl corresponde a um ião monocarregado, actuando como análogo do ião K^+ na bomba de Na/K. É utilizado na detecção do enfarte de miocárdio, como agente de perfusão com redistribuição. O $t_{1/2}$ físico (73h) é muito longo em relação ao rápido mecanismo de fixação, sendo fixado no tecido do miocárdio em cerca de 3,5%. Pelas suas propriedades químicas, não pode ser utilizado como compostos de coordenação, com ligandos monodentados e polidentados.

O ^{153}Sm é um emissor gama e beta menos, usado em complexos de coordenação com ligandos fosfato, utilizando-se em terapêutica de metástases ósseas de origem prostática.

Os ^{178}Ta emite raios X com energias compreendidas entre 55-65 KeV, não sendo eficientemente detectados pelas câmaras gama, possuindo algumas semelhanças com o tecnécio. Este possui variados e elevados estados de oxidação, com grupos centrais contendo oxigénio.

O ^{212}Bi é um emissor gama e alfa, sendo um radionúclido utilizado no tratamento do carcinoma microscópico intraperitoneal.

O órgão alvo ou tecido que irá captar o radiofármaco, terá que apresentar características desejáveis aos complexos metálicos. Sendo assim, as cargas negativas existentes em radiofármacos, são eliminadas pelos rins; os iões positivos acumulam-se no coração, os complexos neutros atravessam a barreira hematoencefálica, apresentando os complexos lipofílicos com maior captação no fígado ou nos tecidos gordos.

A estabilidade termodinâmica dos complexos metálicos não radioactivos, prediz a localização, mas não indica a sua estabilida-

de *in vivo*. A relação entre a manutenção da bioactividade e a modificação da estrutura da biomolécula, depende da dimensão da molécula bioactiva, mas também do mecanismo do tipo de afinidade. Apenas uma pequena parte da biomolécula participa na ligação específica. Quanto mais pequena for a molécula, maior é a influência do complexo de tecnécio na alteração biológica. O mecanismo de afinidade depende da biomolécula específica, sendo relacionada com grupos funcionais, distribuição espacial e interacções bioquímicas da biomolécula.

Bibliografia

1. Nordic guidelines. Nordic Council on Medicines. Radiopharmacy, Preparation and control of radiopharmaceuticals in hospitals. Uppsala, 1989.
2. C. B. Sampson ed. Textbook of Radiopharmacy. Theory and Practice. Gordon and Breach Science Publishers. London, 1990.
3. K. Kristensen, E. Norbygaard ed. Safety and efficacy of radiopharmaceuticals. Martinus Nijhoff Publishers. Boston, 1984.
4. Gopal B. Saha. Fundamentals of Nuclear Pharmacy. Springer-Verlag. New York, 1984.

Doenças causadas por agentes biológicos: potenciais armas de bioterrorismo

Rev. O.F.I.L. 2003, 13;2:43-54

MACHADO SEQUEIRA CM

Serviços Farmacêuticos dos Hospitais da Universidade de Coimbra.
Estagiária de 3º ano da carreira dos Técnicos Superiores de Saúde. Ramo de Farmácia

Resumo

As doenças causadas por agentes biológicos têm sido tema de debate na nossa sociedade pela ameaça que representam como potenciais armas de bioterrorismo. Estes casos representam riscos para a saúde pública, pelo que os profissionais de saúde, nomeadamente os farmacêuticos, deverão estar bem informados e saber como actuar. Pretende-se com este trabalho analisar os agentes biológicos incluídos na *Categoria A* da classificação Categoria de Doenças/Agentes Biológicos, dos "Centers for Disease Control and Prevention – CDC" (identificação de agentes causais, descrição das formas de doença, medidas profiláticas e de tratamento), bem como descrever as recomendações para preparação e resposta dos serviços farmacêuticos face a um caso potencial de bioterrorismo. Fez-se uma revisão bibliográfica (livros e informação da Internet). As doenças abordadas foram o Antrax, Botulismo, Peste, Varíola, Tularemia e Febres Virais Hemorrágicas. A selecção e compilação de informação rigorosa, para cada agente, de início de sintomas da doença, tratamento, profilaxia, precauções de isolamento e viabilidade de obtenção de antídotos, vacinas e outros medicamentos, são actividades fundamentais dos farmacêuticos face a uma ocorrência desta natureza.

Palavras chave: Agentes biológicos, Bioterrorismo, Antrax, Botulismo, Peste, Varíola, Tularemia, Febres Víricas Hemorrágicas, Selección terapéutica en emergencia.

Correspondencia:
E-mail: clarasequeira@hotmail.com
Urbanização Encosta do Sol, Lote 4, R/C Esq. Alves
São Martinho do Bispo
3040-010 Coimbra
Portugal

Diseases caused by biological agents: potential bioterrorism weapons

Summary

Diseases caused by biological agents have been a subject of debate in our society in view of the threat they represent as potential bioterrorism weapons. As these cases represent risks to public health, the health professionals, namely pharmacists, must be well informed and know how to act. The aims of this study are to analyze the biological agents included in *Category A* of the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) classification of Biological diseases/Agents (agents identification, diseases description, prophylaxis and treatment) and describe the recommendations for preparedness and response of the pharmaceutical department to a potential case of bioterrorism. A bibliographic review was performed (books and Internet information). The studied diseases were Anthrax, Botulism, Plague, Smallpox, Tularemia and Viral Hemorrhagic Fevers. Collecting and selecting accurate information, for each agent, regarding onset of symptoms of disease, treatment, prophylaxis, isolation precautions, accessibility to antidotes, vaccines and other medicines, are important tasks of pharmacists in view of an occurrence of this kind.

Key words: Biological agents, Bioterrorism, Anthrax, Botulism, Plague, Smallpox, Tularemia, Viral Hemorrhagic Fevers, Therapeutic selection in emergency.

Introdução

Os ataques de bioterrorismo estiveram na ordem do dia como consequência do 11 de Setembro de 2001, nos Estados Unidos da América, nomeadamente com o caso do Antrax. Ao ser equacionada uma situação como bioterrorismo, urge estar bem informado quanto às doenças causadas por agentes biológicos e saber como actuar. Os ataques de bioterrorismo, embora tenham baixa probabilidade de ocorrer, causam grande impacto sobre a saúde pública, tornando-se premente uma solução rápida e eficaz. Os Centros para Prevenção e Controlo da Doença ("Centers for Disease Control and Prevention - CDC"), do Departamento de Serviços de Saúde dos EUA, na secção destinada à "Preparação e Resposta numa Emergência de Saúde Pública", fazem referência a 3 Categorias de Doenças/Agentes Biológicos (Tabela 1).

Categoria A¹: Agentes de prioridade máxi-

ma. Incluem aqueles que colocam em risco a segurança, uma vez que podem ser facilmente disseminados ou transmitidos de pessoa a pessoa; causam alta mortalidade e têm potencial para provocar grande impacto sobre a saúde pública; podem causar o pânico e desordem social; e requerem acções especiais de preparação e resposta.

Categoria B¹: Agentes de 2^a maior prioridade, que incluem aqueles que são moderadamente fáceis de disseminar; causam morbidade moderada e baixa mortalidade; implicam melhorias específicas da capacidade de diagnóstico do "CDC" e aumento da vigilância.

Categoria C¹: Agentes de 3^a maior prioridade. Incluem patogenes emergentes que podem ser futuramente manipulados para disseminação em massa, devido a disponibilidade; facilidade de produção e disseminação; potencial para alta morbidade e mortalidade, e grande impacto sobre a saúde pública.

TABELA 1
Categorias de doenças causadas por agentes biológicos¹

Categorías	Doenças/Agentes biológicos
A	Antrax (<i>Bacillus anthracis</i>) Botulismo (<i>Toxina do Clostridium botulinum</i>) Peste (<i>Yersinia pestis</i>) Varíola (<i>Variola major</i>) Tularemia (<i>Francisella tularensis</i>) Febres virais hemorrágicas
B	Brucelose (Espécies de <i>Brucella</i>) Toxina epsilon do <i>Clostridium perfringens</i> Mormo (<i>Burkholderia mallei</i>) Febre Q (<i>Coxiella burnetti</i>) Toxina ricina de <i>Ricinus communis</i> Enterotoxina B do <i>Staphylococcus</i>
C	Hantavírus Tuberculose multi-resistente Vírus Nipah Encefalites virais veiculadas pela carraça Febres hemorrágicas virais veiculadas pela carraça Febre amarela

Objectivos

Análise pormenorizada dos agentes biológicos incluídos na Categoria A, com identificação dos agentes causais, descrição das formas de doença, medidas profiláticas e de tratamento, e outras especificações de actuação, e descrição das recomendações para preparação e resposta dos serviços farmacêuticos face a estas situações de emergência em saúde pública.

Metodologia

A recolha de dados realizou-se através de pesquisa e análise bibliográficas, e com recurso à Internet.

Resultados

ANTRAX (2,3,4,5,14) O Antrax é uma doença causada por uma bactéria gram-positiva denominada *Bacillus anthracis*. Este agente etiológico é um bacilo formador de esporos (sobrevive no meio ambiente), de grandes dimensões e imóvel. Apresenta 3 factores de virulência: toxina de edema, toxina letal e antígeno capsular. O nome de Antrax provém da palavra grega carvão, baseando-se na forma natural mais comum de ocorrência da doença – feridas escuras na pele. A doença existe há centenas de anos e ainda ocorre naturalmente, em animais e humanos, na Ásia, sul da Europa, África e parte da Austrália. A doença em

humanos ocorre após contacto com animais infectados, produtos animais contaminados, ou contacto directo com o agente (caso de bio-terrorismo). O período de incubação é de 1-7 dias, sendo que a maior parte dos casos ocorre entre 2-5 dias após a exposição.

Existem 3 formas clínicas de Antrax humano:

Cutânea: resulta da introdução do esporo através de uma ruptura ou descontinuidade da pele. É a forma mais comum da doença. O inchaço pruriginoso resultante dá origem rapidamente a uma ferida escura. A lesão indolor progride de pápula a vesícula, e a tecido necrótico e a, eventualmente, escara. Aparecem, concomitantemente, dor de cabeça, dores musculares, febre e vômitos. Esta forma da doença exige tratamento precoce e rápido, sendo na maioria das vezes curativo.

Pulmonar: resulta da introdução do esporo por inalação através do tracto respiratório. Os primeiros sintomas são semelhantes aos de um resfriado normal, mas podem progredir rapidamente para dificuldade respiratória grave, taquicardia e choque. É a forma mais grave, apesar da mais rara que, se não tratada rapidamente, origina casos fatais em 90-100% dos casos.

Gastro-intestinal: ocorre a partir da ingestão do esporo proveniente da carne de animais

infectados. Apresenta sintomas iniciais semelhantes a envenenamento alimentar, podendo piorar originando dor abdominal, hematemese e diarreia grave. A não actuação em tempo útil pode representar entre 25-75% de casos fatais. Como se depreende, para estas 3 formas da doença, é necessária e essencial uma rápida avaliação médica e tratamento adequado. O Antrax responde bem à terapêutica antibiótica (Tabela 2). Se não tratado, o Antrax causa sequelas graves e, em todas as suas formas, pode levar à septicemia, meningite hemorrágica e até à morte. O tratamento, que deve ser o mais precoce possível, condiciona a posterior recuperação. De salientar ainda que a transmissão entre humanos é extremamente rara e só relatada para o Antrax cutâneo. No que diz respeito à prevenção da doença, pode afirmar-se que existe uma vacina que não está aprovada para utilização em larga escala, nem é recomendada para imunização em massa.

BOTULISMO (5,6) O Botulismo é uma doença neurológica com início abrupto de sintomas (poucas horas) ou com evolução durante vários dias. O Botulismo humano ocorre em todo o mundo e é causado pelas neurotoxinas A, B e E e, raramente, F e G do *Clostridium*

TABELA 2
Antibióticos utilizados no tratamento e profilaxia pós-exposição do Antrax^{4,5,14}

	1ª escolha	Alternativos
Antibióticos para tratamento	Ciprofloxacina IV (a bactéria apresenta grande susceptibilidades a este antibiótico).	Doxiciclina IV Penicilina IV Estreptomina IV/IM Gentamicina IM Cloranfenicol IV Eritromicina IV
Antibióticos para profilaxia pos-exposição	Ciprofloxacina PO Levofloxacina PO	Doxiciclina PO Amoxicilina PO Eritromicina PO

botulinum, microorganismo anaeróbio. O Botulismo não se transmite de pessoa a pessoa. A doença pode ter diversas designações, origens e formas de apresentação:

- Botulismo originado pela contaminação de alimentos: é adquirido através da ingestão de alimentos contaminados com a toxina do *Clostridium botulinum* (ex: enlatados em mau estado de conservação). O período de incubação é de 18-36 horas após a ingestão. A sintomatologia inicial inclui envolvimento dos nervos cranianos, normalmente diplopia, disartria e/ou disfagia. A paralisia é simétrica e descendente, podendo levar à paragem respiratória e morte. Náuseas, vômitos e dor abdominal podem preceder, ou seguir, o início da paralisia. São também sintomas comuns as tonturas, visão turva, boca seca, e garganta seca ou inflamada. A febre não vem normalmente documentada. É comum a ptose, e as pupilas fixas ou dilatadas (50% dos casos). Também ocorrem sintomas como íleo paralisado, obstipação grave e retenção urinária.
- Botulismo originado pela contaminação de feridas: desenvolve-se quando as feridas ficam conspurcadas (exs: feridas com terra, feridas de toxicodependentes e de partos por cesariana) e o microorganismo tem as condições ideais para se desenvolver e produzir a toxina. A apresentação deste tipo de Botulismo é semelhante ao anterior, excepto pelo tempo de incubação que é maior (4-14 dias, normalmente 10 dias) e por não se desenvolverem sintomas gastro-intestinais.
- Botulismo infantil: ocorre quando uma criança (geralmente com menos de 6 meses) ingere o microorganismo e a toxina é elaborada no intestino. Pensa-se que o mel possa ser uma fonte de contaminação. É geralmente precedido de obstipação, sendo acompanhado de letargia, subalimentação, fraqueza generalizada e hipotonia. O período de incubação é desconhecido.
- Botulismo não classificado: aparece em crianças mais velhas e adultos através de um mecanismo similar aquele descrito no Botulismo infantil.

Na terapêutica do Botulismo merece particular importância o tratamento de suporte. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados, particularmente no que diz respeito a sinais de paragem respiratória e carência nutricional. O tratamento depende do tipo de Botulismo presente:

- Botulismo originado pela contaminação de alimentos: Administração, o mais rapidamente possível, de Antitoxinas equinas trivalentes (tipos A, B e E), após a realização de teste de hipersensibilidade ao soro de cavalo (cerca de 20% de pessoas apresentam reacções de hipersensibilidade). Pode ser administrada uma dose igual (mas não é provavelmente necessária) 2-4 horas depois. Podem ser utilizados laxantes, excepto quando houver ileus. Os antibióticos não acrescentam valor terapêutico nesta situação.

- Botulismo originado pela contaminação de feridas: Desbridamento da ferida e administração de Penicilina (erradicação do organismo) e de Antitoxina equina.

- Botulismo infantil: Tratamento de suporte. Os antibióticos apenas devem ser utilizados no tratamento de infecções secundárias.

PESTE (5,6,7,14) – A Peste é uma doença infecciosa que atinge animais e humanos (esporadicamente), causada pela bactéria *Yersinia pestis*, bacilo gram-negativo transmitido pela pulga de roedores (ex: rato). A Peste aparece em áreas rurais por todo o mundo e em algumas áreas urbanas do sul da Ásia. Existem várias formas de Peste que, dependendo das circunstâncias, podem ocorrer separadamente ou em combinação:

- Peste bubónica: é a forma mais comum, que ocorre quando a pulga infectada pica uma pessoa, ou quando materiais contaminados com a bactéria entram no organismo através de ruptura ou descontinuidade da pele. A Peste bubónica é caracterizada por febre, mialgias, artralgias e linfadenopatia dolorosa ("bubão"), após 2-6 dias de período de incubação. O contacto com o insecto nem sempre é perceptível, mas a existência de uma escara, pápula, pústula, crosta ou úlcera pode indiciar o local de inoculação. Há autores que afirmam que a Peste bubónica não se trans-

mite de pessoa a pessoa, enquanto que outros referem que poderá, eventualmente, ocorrer transmissão se houver descarga purulenta do "bubão" ou picadas das pulgas que normalmente atacam os humanos. Se não for tratada, a Peste bubónica pode progredir para sepsis, hipotensão, coagulação intravascular disseminada e morte em 2-10 dias.

- **Peste pneumónica:** ocorre quando a bactéria infecta os pulmões e pode ser transmitida de pessoa a pessoa através do ar. A transmissão pode ocorrer se alguém inspirar a bactéria sob forma de aerossol (ex: caso de bioterrorismo). A pneumonia primária de *Yersinia pestis* desenvolve-se após um período de incubação de 1-4 dias, com início agudo de febre, arrepios, mialgias, dor de cabeça, tosse e dispneia (muitas vezes acompanhada de hemoptise). A doença é fulminante, podendo causar paragem respiratória e choque, e a morte pode ocorrer em 2-6 dias se não houver tratamento. A Peste pneumónica também pode ocorrer se a pessoa com Peste bubónica ou septicémica não for tratada adequada e atempadamente, e a bactéria atingir os pulmões. Desenvolve-se, deste modo, pneumonia secundária (10-20% de doentes), manifestando-se inicialmente com pneumonite intersticial difusa com escassa produção de expectoração.
- **Peste septicémica:** ocorre quando a bactéria se multiplica no sangue (pode ser complicação da Peste bubónica ou pneumónica). Quando ocorre por si só, é originada da mesma forma que a Peste bubónica, mas não se formam os "bubões". Os doentes apresentam febre, arrepios, prostração, dor abdominal, choque e hemorragias. A Peste septicémica não se transmite de pessoa a pessoa.

A meningite é uma manifestação grave, mas pouco comum, da Peste. O antibiótico de escolha para tratamento da Peste (a iniciar o mais precocemente possível) é a Estreptomicina. A Gentamicina, Tetraciclina e Cloranfenicol são alternativos. Os doentes com Peste pneumónica devem ser colocados em isolamento respiratório e as pessoas que contactam directamente com eles devem receber antibió-

ticos profilacticamente (exs: Ciprofloxacina, Doxicilina ou Tetraciclina). A vacina para a Peste não está disponível para utilização corrente nos Estados Unidos da América.

VARÍOLA (5,8): A Varíola é uma doença viral causada pelo vírus Variola major que, para se disseminar, deve passar de pessoa a pessoa numa cadeia contínua de infecção, espalhando-se por inalação de gotículas de ar ou aerossóis. Passados 12-14 dias de infecção, o doente fica febril, apresentando dores e prostração. Em 2-3 dias, desenvolve-se rash papular na face que se espalha às extremidades. O rash torna-se rapidamente vesicular e, posteriormente, pustular. O doente mantém-se febril durante a evolução do rash e apresenta dores à medida que as pústulas crescem e se expandem. Gradualmente, formam-se crostas que, eventualmente, se destacam da pele deixando cicatrizes características da Varíola. Se não se actuar perante a doença, a morte ocorre, normalmente, durante a segunda semana. Cerca de 5-10% dos doentes apresentam doença mais rapidamente progressiva, designadamente doença maligna, quase sempre fatal em 5-7 dias. Neste doentes, as lesões são densamente confluentes. Alguns doentes apresentam hemorragias cutâneas e intestinais. Estes casos são difíceis de diagnosticar, sendo altamente infecciosos.

A Varíola dissemina-se mais rapidamente nos meses de Inverno frios e secos, mas pode ser transmitida em qualquer clima e em qualquer parte do mundo. As únicas defesas contra a doença são a vacinação e o isolamento dos doentes. A erradicação global da Varíola foi alcançada em 1980 através de um programa eficaz de imunização, associado a vigilância intensa e a medidas adequadas de controlo da saúde pública a nível mundial. A vacinação antes da exposição, ou em 2-3 dias pós-exposição, oferece praticamente uma protecção completa. A vacinação até aos 4-5º dias pós-exposição pode proteger contra a morte. Devido ao facto da Varíola poder apenas ser transmitida no momento inicial de aparecimento do rash, a detecção precoce dos casos e a vacinação o mais rapidamente possível de todos os que contactam com os doentes, são críticos. Do exposto, deduz-se que a Varíola é

uma das mais perigosas armas biológicas potenciais.

TULAREMIA (5,9,10,14): A *Francisella tularensis* é uma bactéria pequena tipo cocobacilo gram-negativo, transmitida aos humanos através do contacto com a pele, inalação ou ingestão de materiais de várias espécies de animais selvagens (exs: roedores, coelhos ou lebres). A pessoa pode ser infectada através da picada de um insecto contaminado ou de outro artrópode (ex: carraça, que é o vector mais importante), da manipulação de carcasas de animais infectados, água ou alimentos contaminados, ou da inalação da bactéria. Os animais e artrópodes infectados permanecem infectantes durante longos períodos de tempo (ex: 3 anos para coelhos mortos e congelados). A Tularemia é uma doença comum em alguns Estados Norte-americanos, tendo sido reportados casos na Escandinávia, Europa de Leste e Sibéria. A Tularemia caracteriza-se por várias formas diferentes de apresentação, dependendo do tipo de exposição à bactéria. Todas as formas apresentam sintomas como febre, arrepios, dor de cabeça e mialgias. O período de incubação varia de 1-21 dias, mas os sintomas aparecem normalmente em 3-5 dias após a exposição. Os síndromes clínicos característicos da Tularemia são:

- Tularemia úlcero-glandular (75-85% dos casos): originada a partir da inoculação na pele. Forma-se uma pápula, na porta de entrada, que evolui para tecido necrótico (úlcer cutânea), desenvolvendo-se nódulos linfáticos regionais que podem drenar espontaneamente.
- Doença glandular: linfadenopatia regional, sem lesão de membrana mucosa ou cutânea (sem úlcera).
- Doença oculoglandular: originada após inoculação no olho. Apresenta-se como conjuntivite purulenta e linfadenopatia regional (pre-auricular).
- Tularemia orofaríngea: caracterizada por estomatite, ou faringite, ou tonsilite e linfadenopatia cervical.
- Tularemia intestinal: caracterizada por dor intestinal, vômitos e diarreia.
- Tularemia pulmonar ou pneumónica: doença primária pleuropulmonar, que se

apresenta com tosse não produtiva e infiltrados bilaterais. Esta forma caracteriza-se por dor torácica, saliva com sangue, podendo levar à dificuldade ou mesmo, paragem respiratória. Esta forma da doença apresenta uma elevada taxa de mortalidade.

- Forma tifoidal: apresenta-se como doença febril, sem sinais nem sintomas iniciais localizados (sem lesões na pele ou adenopatia), e com hepato e esplenomegalia.

A transmissão pessoa a pessoa não está documentada, por isso desconhece-se de facto se a doença se transmite entre humanos. Deste modo, não é necessário o isolamento dos doentes. As pessoas expostas devem ser tratadas o mais rapidamente possível, uma vez que a doença pode ser fatal se não tratada com os antibióticos apropriados. A bactéria pode ser encontrada no sangue durante as primeiras 2 semanas da doença, e nas lesões até 1 mês, se não houver tratamento adequado. O tratamento de escolha é a Estreptomicina, sendo a Gentamicina uma alternativa. Cloranfenicol e Tetraciclina têm sido utilizados no tratamento da Tularemia, com boas taxas de resposta inicial, mas taxas de recaída inaceitáveis. Está a ser avaliada uma vacina para a Tularemia pela "Food and Drug Administration - FDA".

FEBRES VIRAIS HEMORRÁGICAS (5,11,12): O termo Febres Virais Hemorrágicas (FVHs) refere-se a um grupo de doenças que são originadas por várias famílias distintas de vírus (Tabela 3). Enquanto que alguns tipos de vírus podem causar doença ligeira, outros podem causar doença grave e potencialmente fatal. Cada uma das famílias de vírus partilha um certo número de características:

- São vírus de ARN e são envolvidos por um revestimento lipídico;
- A sua sobrevivência depende de um hospedeiro animal ou insecto denominado reservatório natural. Roedores (ex: rato) e artrópodes (ex: carraças) são os principais reservatórios destes vírus;
- Os vírus estão restringidos geograficamente às áreas onde o seu hospedeiro vive;
- Os humanos não constituem reservatório natural de qualquer destes vírus, sendo infectados quando contactam com hospedeiros infectados (ex: a partir de urina,

TABELA 3
Vírus que causam as FVHs¹⁷

Arenavirus	Buniavirus	Filovirus	Flavivirus
Febre hemorrágica argentina	Febre hemorrágica Crimeia-Congo	Febre hemorrágica Ebola	Encefalites veiculadas pela carraça
Febre hemorrágica boliviana	Febre do Vale Rift	Febre hemorrágica Marburg	Doença da floresta Kyasanur
Febre hemorrágica associada a Sabia	Síndrome pulmonar de Hantavírus		Febre hemorrágica Omsk
Febre Lassa	Febre hemorrágica com síndrome renal		
Coriomeningite linfocítica			
Febre hemorrágica venezuelana			

matéria fecal, saliva ou outra excreção orgânica de roedores infectados). Os vírus associados a vectores artrópodes espalham-se, na maioria das vezes, quando o vector mosquito ou carraça pica um humano. Também podem infectar o gado que, posteriormente, infecta o homem. No entanto, com certos vírus como é o caso do Marburg, Ebola, Lassa e Febre Hemorrágica Crimeia-Congo, após transmissão accidental a partir do hospedeiro, há possibilidade de transmissão entre humanos. Este tipo de transmissão secundária pode ocorrer directamente, através do contacto com pessoas infectadas ou com os seus fluídos corporais, ou indirectamente, através de contacto com objectos contaminados com fluídos orgânicos infectados;

- Os casos humanos ocorrem esporadica e irregularmente, não sendo facilmente previsíveis;
- Com algumas excepções dignas de nota, não há cura ou tratamento medicamentoso estabelecido para as FVHs.

Os sinais e sintomas característicos das FVHs variam consoante o tipo de FVH, mas

existem sinais e sintomas iniciais semelhantes como febre, fadiga, tonturas, dores musculares e perda de forças. Os doentes que constituem casos graves apresentam, muitas vezes, hemorragias cutâneas, a partir de orifícios corporais, ou em órgãos internos. No entanto, os doentes raramente morrem devido às hemorragias. Os doentes muito graves podem apresentar choque, distúrbios do sistema nervoso, delírio, convulsões e coma. Alguns tipos de FVHs estão associados a insuficiência renal.

De uma maneira geral, não há tratamento ou cura estabelecida para as FVHs, a não ser o tratamento de suporte. Alguns doentes com Febre Lassa (se tratados na 1ª semana) e Febre Hemorrágica com Síndrome Renal (se tratados nos primeiros 4 dias) têm sido tratados com sucesso com Ribavirina IV. O Plasma tem sido utilizado em alguns doentes com Febre Hemorrágica Argentina.

Não existem vacinas que confiram imunidade a estas doenças, exceptuando a Febre Hemorrágica Argentina. Assim, a prevenção baseia-se em evitar contacto com espécies hospedeiras. Para aquelas FVHs que se transmitem de pessoa a pessoa, deve ser evitado o

contacto físico com pessoas infectadas e seus fluidos corporais (utilizar isolamento e vestuário protector).

Seleção terapêutica em emergência: caso de bioterrorismo

A selecção terapêutica numa resposta a uma situação de crise, como é o caso de uma emergência de saúde pública originada por um caso de bioterrorismo, apesar de baseada nos mesmos princípios que em condições normais, é mais complexa, envolvendo critérios de urgência, gestão de recursos/stocks, meios e pessoas, e acessibilidades várias 13. Ao farmacêutico competem-lhe as seguintes funções essenciais 13:

- Recolha e análise da história clínica do doente;
- Colaboração na selecção do esquema terapêutico mais adequado;
- Disponibilização da terapêutica medicamentosa em tempo útil – antídotos, esquemas e doses de vacinação e outros medicamentos;
- Educação e aconselhamento ao doente;
- Documentação de todo o processo;
- Esclarecimento da opinião pública sobre protecção da sua saúde e prevenção de eventuais situações de pânico.

Os serviços farmacêuticos do "Deaconess Medical Center" em Spokane, Washington, EUA, foram convidados para desenvolver um plano de preparação para casos de bioterrorismo, em resposta a actividades bioterroristas envolvendo Antrax em 1999 (14). Após ter sido revisto pelas autoridades, o projecto foi apresentado publicamente, e foram preconizadas medidas para divulgar a informação ao pessoal de saúde, e armazenar em stock quantidades de vacinas, antídotos e outros medicamentos eventualmente necessários em casos deste tipo (14). Foram, desse modo, adoptadas recomendações para o tratamento médico de cada agente biológico específico (Tabela 4). Estas recomendações poderão servir de base a estratégias locais de prevenção e minimização de riscos nos hospitais, não dispensando a análise cuidada dos dados epidemiológicos característicos de cada população e outras abordagens terapêuticas devidamente validadas.

Conclusões

Várias medidas devem ser preconizadas no sentido de se dotarem os serviços farmacêuticos de meios e recursos com capacidade de enfrentar consequências de casos de bioterrorismo. A selecção e compilação de informação rigorosa, para cada agente biológico, de início de sintomas da doença, tratamento, profilaxia pós-exposição, precauções de isolamento e viabilidade de obtenção expedita dos antídotos, vacinas e outros medicamentos, são actividades fundamentais dos farmacêuticos face a uma eventual ocorrência deste tipo.

Bibliografía

- 1.- Centers for Disease Control and Prevention. Public Health Emergency Preparedness & Response – Biological Diseases / Agents Listing. Acessível on-line (07/03/2002): <http://www.bt.cdc.gov/Agent/Agentlist.asp> Última revisão 02/2002.
- 2.- Centers for Disease Control and Prevention. Disease Information – Anthrax. Acessível on-line (26/10/2001): http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/diseaseinfo/anthrax_t.htm Última revisão 18/10/2001.
- 3.- World Health Organization. Communicable Disease Surveillance and Response (CSR) – Guidance on Anthrax. Acessível on-line (26/10/2001): <http://www.who.int/emc/taqanthrax.html> Última revisão 18/10/2001.
- 4.- Centers for Disease Control and Prevention. Public Health Emergency Preparedness & Response – Antimicrobial susceptibility of Bacillus anthracis isolates associated with intentional distribution in Florida, New Jersey, New York, Pennsylvania, Virginia, and Washington, D. C., September-October, 2001. Acessível on-line (26/10/2001): <http://www.bt.cdc.gov/DocumentsApp/Anthrax/10222001Advi>. Última revisão 21/10/2001.
- 5.- Committee on Infectious Diseases – American Academy of Pediatrics. 1994 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics 23rd Edition. ISBN 0-910761-48-5. 1994: 7, 121-

TABELA 4

Recomendações para o tratamento médico de cada agente biológico específico¹⁴

Doenças	Início sintomas (dias)	Tratamento sintomático	Profilaxia pós-exposição	Precauções de isolamento	Comentários
ANTRAX	1-5	1ª linha: Ciprofloxacina 400mg IV 12/12h. 2ª linha: Doxiciclina 200mg IV + 100mg IV 12/12h ou Penicilina 2MUl IV 4/4h + Estreptomina 30mg/Kg IM/IV id (sendo a Gentamicina uma alternativa). Terapia de suporte para choque e hipovolémia. Vigilância das vias aéreas.	Adultos (também grávidas) - profilaxia para 4 sem. (ou 8, caso não haja vacina) até se administrarem 3 doses de vacina. 1ª linha (adultos): Ciprofloxacina 500mg po bid ou Levofloxacina 500mg po id. 2ª linha (adultos): Doxiciclina 100mg po bid ou Amoxiciclina 500mg po 8/8h (se confirmada a susceptibilidade). 1ª linha (crianças): Ciprofloxacina 20-30mg/Kg/dia po em doses divididas 12/12h (dose máx. 1g/dia). 2ª linha (crianças): Doxiciclina 2,5mg/Kg po 12/12h ou Amoxiciclina na dose de adulto (> 20Kg) ou 40mg/Kg/ dia em doses divididas 8/8h (< 20kg).	Standard.	Vacinar quando possível após exposição. Administrar 0,5ml SC (dia 1) e às 2ª e 4ª sem. Quando os sintomas aparecem, o tratamento é quase sempre ineficaz. Terapêuticas alternativas incluem Eritromicina e Cloranfenicol.
BOTULISMO	1-5	Antitoxina equina trivalente para os serotipos A, B e E.	Nenhuma.	Standard.	Risco de anafilaxia. Realizar teste cutâneo para testar sensibilidade a soro de cavalo. Pode causar doença do soro.
PESTE	2-3	Peste pneumónica: Estreptomina 15mg/Kg IM bid durante 10 dias ou Gentamicina 1,5mg/Kg 8/8h IM durante 10 dias ou Doxiciclina 200mg IV +	1ª linha: (adultos, incluindo grávidas, e crianças) - Ciprofloxacina 500mg po bid ou Doxiciclina 100mg po 12/12h durante 7 dias ou (excluindo grávidas e crianças) - Tetraciclina 500mg po qid durante 7 dias.	Peste pneumónica: Precauções com gotículas que devem ser mantidas	Vacina inactivada, 1ml IM (dia 1) + 0,2ml IM entre 1º-3º meses, e 3º-6º meses (não protege contra Peste pneumónica). Actualmente, a vacina não está disponível no mercado para

VARÍOLA	7-17	100mg IV 12/12h durante 10-14 dias. Peste com meningite: Cloranfenicol 25mg/Kg IV + 60mg/Kg/dia em 4 doses divididas. Cidofovir IV eficaz in vitro; dosagem desconhecida. Também Ribavirina IV.	Alternativa: Cloranfenicol 25mg/Kg po qid. Imunoglobulina Vaccinia 0,6ml/Kg IM – administrar nos 3 dias seguintes à exposição (mais conveniente nas 24h). NOTA: Vaccinia - doença das vacas que provoca o aparecimento de pústulas de onde se extrai a vacina antivariolosa.	Precauções relativas ao ar (isolamento respiratório).	Recomenda-se vacinação pré e pós-exposição se decorridos >3 anos da última vacinação. Não há, actualmente, vacinas no mercado disponíveis para população em geral.	utilização pela população em geral.
TULAREMIA	2-10	Estreptomicina 15mg/Kg bid IM durante 10-14 dias ou Gentamicina 3-5mg/Kg/dia IM durante 10-14 dias.	Doxiciclina 100mg po 12/12h durante 14 dias ou Tetraciclina 2g/dia po durante 14 dias.	Standard.	Há vacina viva atenuada mas, actualmente, não está disponível no mercado para a população em geral.	
FEBRES VIRAIS HEMORRÁGICAS*	4-21	Ribavirina 30mg/Kg IV (início) + 15mg/Kg IV 6/6h durante 4 dias + 7,5mg/Kg IV 8/8h durante 6 dias.	Nenhuma.	Precauções de contacto. Precauções adicionais nos casos de hemorragia extensa.	Tratamento intensivo de infecções secundárias e hipotensão.	

* Febre Hemorrágica Crimeia-Congo; Febres causadas por *Arenavirus*

- 123, 160-162, 217-221, 369-371, 504-506.
- 6.- Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al. Harrison's: Principles of Internal Medicine. McGrawHill 14th Edition. ISBN 0-07-021530-8. 1998: 491-492, 496-497.
 - 7.- Centers for Disease Control and Prevention. Public Health Emergency Preparedness & Response – Facts about Pneumonic Plague. Acessível on-line (19/03/2002): <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol5no4/henderson.htm> Última revisão 14/10/2001.
 - 8.- Henderson DA. Centers for Disease Control and Prevention. Emerging infectious diseases – Smallpox: Clinical and epidemiologic features. Acessível on-line (27/03/2002): <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol5no4/henderson.htm> Publicado em 1998.
 - 9.- Centers for Disease Control and Prevention. Public Health Emergency Preparedness & Response – Tularemia. Acessível on-line (28/03/2002): <http://www.bt.cdc.gov/Agent/Tularemia/CaseDef.asp> Última revisão 01/02/2001.
 - 10.- Centers for Disease Control and Prevention. Public Health Emergency Preparedness & Response – Facts about Tularemia. Acessível on-line (28/03/2002): <http://www.bt.cdc.gov/DocumentsApp/FactSheet/Tularemia/about.asp> Última revisão 06/02/2002.
 - 11.- Centers for Disease Control and Prevention. Disease information – Viral Hemorrhagic Fevers: Fact Sheets. Acessível on-line (19/03/2002): <http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/spb/mnpages/factmenu.htm>
 - 12.- Centers for Disease Control and Prevention. Disease information – Viral Hemorrhagic Fevers: Fact Sheets. Acessível on-line (19/03/2002): <http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/spb/mnpages/dispages/vhf.htm>
 - 13.- Montello MJ; Ames T. Therapeutic selection during an emergency response. *Am J Health-Syst Pharm.* 1999; 56: 236-240.
 - 14.- Terriff CM; Tee AM. Citywide pharmaceutical preparation for bioterrorism. *Am J Health-Syst Pharm.* 2001; 58: 233-237.

Centro Brasileiro de Informação sobre medicamentos (CEBRIM): caracterização do serviço e estudo da opinião dos usuários

Rev. O.F.I.L. 2003, 13;2:55-60

*SILVA EV, **CASTRO LLC, ***BEVILAQUA LDP, *VIDOTTI CCF, *HOEFLER R

* Farmacêutico. Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos/Conselho Federal de Farmácia

** Grupo de Pesquisa em Uso Racional de Medicamentos (GRUPURAM)

*** Professora da Universidade de Brasília-UnB

Resumo

O Serviço de provisão de informação sobre medicamentos é desenvolvido no Brasil desde o final dos anos setenta. Em 1992, o Conselho Federal de Farmácia – CFF, em convênio com a OPAS, implantou o Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos (CEBRIM).

O presente trabalho tem dois objetivos: analisar os resultados do Cebrim e estudar a opinião dos seus usuários no que se refere a informação reativa.

Para análise dos resultados utilizou-se um desenho descritivo de corte transversal das atividades do CEBRIM entre o período de novembro de 2000 a outubro de 2001; no estudo de opinião dos usuários sobre o serviços prestados realizou-se um inquérito analítico com todos os solicitantes do período de agosto a outubro de 2001.

Entre novembro de 2000 a outubro de 2001, o Cebrim atendeu 970 solicitações de informação. A média mensal neste período (81) foi 30% superior a apresentada pela maioria dos CIM existentes no Brasil. A proporção de solicitações envolvendo paciente foi considerada muito baixa (34,5%) e, em 44% desses casos, a informação foi fornecida em até 24 horas.

Dos solicitantes entrevistados, 89,5% consideraram as respostas dadas em tempo oportuno, 88% claras e objetivas e 86,5% completas. Em 99,2% dos casos eles pretendem utilizar, novamente, este serviço. As informações fornecidas foram utilizadas para esclarecimento de dúvidas a melhor desempenho da atividade profissional (62%) e para o cuidado ao paciente (32%).

Pôde-se concluir que os serviços prestados pelo CEBRIM cumprem seu papel no fornecimento de informação objetiva, atualizada e oportuna sobre medicamentos. Possui, portanto, um papel relevante na promoção do uso racional dos medicamentos, constituindo um instrumento de auxílio aos profissionais de saúde no cuidado ao paciente.

Palavras-chave: centro de informação sobre medicamentos, caracterização, avaliação, opinião do usuário, uso racional dos medicamentos.

CEBRIM: the Brazilian Drug Information Center: characterization of services provided and user's opinions

Summary

Provision of drug information has been developed in Brazil since late 1970s. In 1992, Conselho Federal de Farmácia (CFF-Federal Council of Pharmacy), in conjunction with the Pan American Health Organization (PAHO), implemented Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos (CEBRIM – the Brazilian Drug Information Center).

The purpose of this study was two-fold: to analyze CEBRIM's results and to evaluate users' opinions regarding the reactive information provided.

For the first purpose, a cross-sectional descriptive design was adopted to study CEBRIM's activities performed from November 2000 to October 2001; for the second, an analytical inquiry was carried out, taking into account the opinions of all users who requested CEBRIM's services from August to October 2001.

From November 2000 through October 2001, CEBRIM answered 970 queries, whose monthly mean number (81) was 30% higher than those of most DICs in Brazil. The proportion of patient-related queries was found to be very low (34,5%). In 44% of these cases information was provided within 24 hours.

Of the users' interviewed, 89,5% found responses to be timely, 88% to be clear and objective, and 86,5% to be complete. In as many as 99,2% of cases, they stated their intention to request CEBRIM's services again. The information obtained by users was mainly employed for clarifying doubts and improving professional performance (62%), and for providing better patient care (32%).

It can be concluded that CEBRIM's services meet their purpose of providing objective, updated, and timely information on drugs. The Center can thus be regarded as playing a relevant role in the promotion of rational use of drugs and as being a helpful aid for health professionals in charge of patient care.

Key Words: Drug Information Center, characterization, assessment, user's opinion, rational use of drugs.

Introdução

O Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos (CEBRIM)

No Brasil, desde a década de 1970, vem aumentando o interesse de farmacêuticos e profissionais da saúde em desenvolver a atividade de informação sobre medicamentos, mediante os procedimentos formais de um CIM. (1,2,3)

Em 1992, o Conselho Federal de Farmácia – CFF, em parceria com a OPAS – Organização Pan-Americana da Saúde, possibilitou o desenvolvimento do "Projeto para implantação de uma Rede Nacional de Centros de Informação sobre Medicamentos", propondo a criação de um Centro de Informação sobre Medicamentos, de carácter nacional, e a implantação dos CIM regionais, estabelecendo os mecanismos de coordenação que permitiriam a criação de uma rede nacional de CIM. (1,2)

O primeiro objetivo deste Projeto materializou-se na implantação do Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos (CEBRIM), com o propósito de prover informação sobre medicamentos, por meio de respostas a perguntas dirigidas e da informação ativa, em palestras e cursos, publicando boletins e matérias em revistas especializadas. (1)

Nestes dez anos de funcionamento, o CEBRIM vem provendo informação sobre medicamentos aos seus solicitantes e também desempenhando diversas atividades ativas, como uma estratégia de apoio para o uso racional dos medicamentos. (4)

Avaliação dos Centros de Informação sobre Medicamentos

A avaliação das actividades dos Centros de Informação sobre Medicamentos é um processo que visa assegurar a manutenção e o bom funcionamento do serviço, garantindo a continuidade e o alto padrão de qualidade, o aumento da utilização do serviço e a satisfação dos seus usuários (5,6,7,8,9). Para tanto, deve ser feita regularmente, mas a frequência dependerá da natureza das actividades avaliadas (7). Recomenda-se que, no caso da informação reativa, isto ocorra a cada ano. (9)

Na avaliação da qualidade, as informações coletadas são comparadas a critérios e padrões pré-estabelecidos (8,10,11,12). A literatura especializada propõe diversos indicadores para avaliar as actividades de um CIM, dentro dos quais, podemos citar (5,6,7):

- Número médio de solicitações respondidas por mês;
- Tempo médio gasto para responder às solicitações (respostas escritas e verbais);
- Natureza ou tema das consultas;
- Tipos de profissional solicitante;
- Tipo de instituição do solicitante.

Outro modo de avaliação de um CIM é feito através do estudo da satisfação do usuário com o serviço e uso da informação prestada. (13)

Neste estudo, procuramos analisar os resultados obtidos pelo Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos (CEBRIM) através da provisão da informação reativa e, em inquérito analítico, investigar a opinião dos usuários sobre os serviços prestados.

Métodos

Este trabalho teve duas abordagens:

1. Desenho descritivo de corte transversal para a caracterização dos resultados do Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos (CEBRIM), através de um levantamento de sua atividade reativa (passiva), provida no período de novembro de 2000 a outubro de 2001.
2. Inquérito analítico, adaptação dos descritos por Cardoni e Thompson (14) e Repchinsky e Masuhara (15), realizou-se entre 1º de agosto a 31 de outubro de 2001 e deveria envolver todas as solicitações enviadas ao CEBRIM neste período. Contudo, foi necessário adotar alguns critérios de exclusão, a saber: as solicitações procedentes do exterior; pedido de informações para elaboração de trabalhos acadêmicos; falta de dados para o contato com o solicitante – número de telefone ou correio eletrônico a falta o número de telefone do solicitante, mesmo após solicitação por correio eletrônico, ausência de resposta em até 48 horas; erro no número de telefone fornecido pelo solicitante; não contato com o solicitante, após cinco ten-

tativas de ligações telefônicas; recusa do solicitante em participar do inquérito.

Para evitar constrangimento ou interferência nos resultados o entrevistador não pertencia ao quadro técnico de provedores de informação do CEBRIM.

Os dados obtidos os dois processos foram inseridos em planilha eletrônica elaborada no programa Einfo. Foram utilizados os programas computacionais SPSS e EXCEL e aplicados os testes estatísticos de Fisher ou o Quiquadrado, conforme a maior adequação aos dados coletados.

Resultados

1. De acordo com os dados obtidos no levantamento, o CEBRIM atendeu um total de 970 solicitações de informação no período de 12 meses (média de 81 solicitações/mês), sendo a maioria dos solicitantes profissionais farmacêuticos (66%), com solicitações provenientes de todas as regiões do país, conforme mostra a Figura 1.

A média de solicitações/mês encontrada, compatível com um grande número de CIM internacionais (16,17,18,19,20), coloca-se em 30% acima da média nacional (21). Quanto às questões que envolvem pacientes (37%), o CEBRIM apresenta resultados inferiores aos centros internacionais (10,14,20), e a proporção destas respondidas em até 24 horas (44%), é inferior a padrões estabelecidos por alguns autores (70%). (8)

2. Durante o período do inquérito analítico, o CEBRIM recebeu um total de 224 solicitações. Destas, 72 foram excluídas e, das 152 restantes, realizou-se apenas 133 entrevistas, por causa das duplicações, quando um mesmo solicitante apresentava mais de uma pergunta na mesma solicitação.

Na avaliação de aspectos relativos a qualidade das informações prestadas pelo CEBRIM, os resultados foram os seguintes na opinião dos usuários (Tabela 1).

O CEDIME, Centro de Documentação e Informação sobre Medicamentos da Associação Nacional das Farmácias (Portugal), e o Grupo de Farmacêuticos de Informação sobre Medicamentos do Reino Unido estabelecem que 90% do total de solicitações dos usuários

deve ser atendidas em tempo de ser utilizada (9,22). Para Repchinsky e Mashuara os padrões para um programa de garantia de qualidade (resposta fornecida a tempo, completa, exata e objetiva) são definidos em 100% e o critério para a utilização da informação no cuidado ao paciente, foi estabelecido em 80%. (15)

Apesar dos resultados encontrados nesta pesquisa estarem abaixo dos parâmetros descritos na literatura, estão bem próximos daqueles observados em pesquisas dessa natureza em outros CIM. (15,22)

No estudo de Repchinsky e Masuhara, a opinião dos usuários sobre as informações, fornecidas são as seguintes: informação fornecida a tempo de ser utilizada (91,8%); precisão (96,8%); objetividade (92,4%); resposta completa (75,9%) (15). É importante lembrar que estes resultados são igualmente inferiores aos dos parâmetros preconizados pelos próprios autores (100%).

Utilizando uma metodologia semelhante, um estudo desenvolvido pelo CIM-RS observou que, em 89% dos casos as respostas foram

FIGURA 1
Porcentagem das solicitações de informação no período de novembro de 2000 a outubro de 2001, por região administrativa do Brasil.

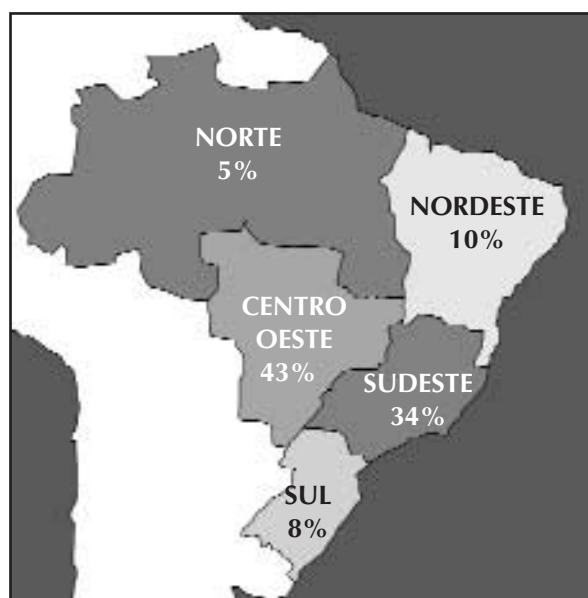


TABELA 1

*Aspectos qualitativos das respostas providas pelo CEBRIM,
de acordo com a opinião do usuário*

Opinião do Usuário	Critérios de avaliação			
	Informação em tempo hábil	Informação clara	Informação objetiva	Informação completa
Sim	89,5%	87,9%	88,0%	86,5%
Nao	10,5%	12,1%	12,0%	13,5%
Total	100%	100%	100%	100%

fornecidas em tempo satisfatório (23). Este resultado está de acordo com aquele encontrado no presente estudo (89,5%).

De acordo com os solicitantes, as informações prestadas pelo CEBRIM foram utilizadas para aumentar o conhecimento profissional, em 62% dos casos, e melhorar o cuidado do paciente, em 32% dos casos. Este último dado é inferior ao observado em outros estudos, nos quais a proporção de informações aplicadas ao cuidado ao paciente mostra-se maior, em 69% e 64% dos casos (15,24). Este fenômeno pode estar relacionado com a alta porcentagem de profissionais farmacêuticos dentre os solicitantes (72%).

Quando questionados sobre a intenção de recorrer novamente ao serviço do CEBRIM, 99,2% dos entrevistados responderam positivamente.

Conclusões

O número de solicitações atendidas mensalmente é satisfatório, considerando-se o estágio de desenvolvimento dos serviços de informação sobre medicamentos no país, pois apresenta evolução positiva em relação a estudos anteriores.

A porcentagem de perguntas respondidas em 24 horas mostra-se inferior á proposta pela literatura. O percentual de solicitações envolvendo pacientes è ainda reduzido, quando

comparado com dados da literatura norte-americana, mas torna-se compatível com os resultados de estudos anteriores realizados no Brasil.

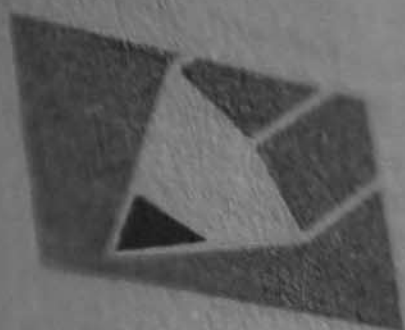
Os dados obtidos neste trabalho confirmam uma tendência ao atendimento majoritário das solicitações de profissionais farmacêuticos. Este fato pode ter influenciado nos motivos da busca, ou seja, a informação prestada visou aprofundar o conhecimento profissional e, em segundo lugar, sua aplicação ao cuidado do paciente.

As respostas obtidas nas entrevistas com os usuários revelaram um bom desempenho do serviço. Embora estes resultados encontrem-se abaixo dos parâmetros internacionais, não destoam daqueles encontrados em estudos realizados por CIM localizados em países desenvolvidos. A grande maioria dos entrevistados declarou a intenção de utilizar os serviços novamente.

Os resultados deste estudo demonstraram que a estrutura organizacional apresentada pelo CEBRIM, assim como sua dinâmica e processo de trabalho, são compatíveis com os padrões internacionais. Este centro desempenha satisfatoriamente suas atividades, alcançando seus objetivos e atendendo às necessidades de seus usuários. Entretanto, a aliação de um serviço dessa natureza não pode se constituir numa atividade pontual e esporádica. É recomendável, portanto a criação de mecanismos de avaliação sistemática das atividades dos Centros de Informação sobre Medicamentos.

Bibliografia

1. Vidotti, CFF. Centros de informação sobre medicamentos do Brasil: passado, presente e perspectivas do sistema brasileiro de informação sobre medicamentos. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, 1999;221.
2. Vidotti CFF, Mendes GBB, Hoefler H, Silva Ev. Sistema brasileiro de informação sobre medicamentos – SISMED. Caderno de Saúde Pública 2000; 16: 1121-1126.
3. Castro LLC, Oshiro ML, Rodrigues MA, Toledo MI. Centro de informação de medicamentos da Universidade Federal de Mato Grooso do Sul(CIM – UFMS): avaliação do processo de implantação e de três anos de actividades. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas 1999; 35: 31-37.
4. CEBRIM: dez anos – breve histórico e reflexões (editorial) Boletim Farmacoterpêuticas 2002; 1:69.
5. Organización Panamericana de la Salud. Centros de informacion de medicamentos: una estrategia de apoyo al uso racional de medicamentos. Santo Domingo 1995: 23.
6. D'alessio R, Busto U, Girón N. Guía para el desarrollo de servicios farmacêuticos hospitalários: información de medicamentos, Serie Medicamentos essenciais y tecnología; n. 5.4, 1997:50.
7. International Seminar on Improving Drug Information Systems in Developing Countries, Berlin, 28th May to 3rd June, 1995. 62.
8. Park BA, Benderev KP. Quality assurance program for a drug information center. American Journal of Hospital Pharmacy 1995; 42:2180-2184.
9. The Drug Information Pharmacists Group of the U.K. Standards & quality measures in drug informtion. In: United Kingdom drug information. 2 ed. 1992: 15.1-15.5.
10. Oakley RS, Bradham DD. Rewiew of quality assurance in hospital pharmacy. American Journal of Hospital Pharmacy 1983; 40: 53-63.
11. Castro CGSO (coord). Os estudos de utilização de medicamentos e a qualidade na assistência. In: Estudos de utilização de medicamentos: noções básicas. Río de Janeiro: Fiocruz, 2000: 65-76.
12. Donabedian A. Quality assessment and assurance: unity of purpose, diversity of means. Inquiry 1998; 25: 173-192.
13. Amerson AB. Effectiveness of drug information centers. Critical Review in Medical Informatics, [S.l.], v.1, n.2, p. 135-148, 1986.
14. Cardoni AA, Thompson TJ. Impact of drug information services on patient care. American Journal of Hospital Pharmacy 1978; 35: 1233-1237.
15. Repchinski CA, Masuhara EJ. Quality assurance program for a drug information center. Drug Intelligence and Clinical Pharmacy 1987; 21: 816-820.
16. Ojala R. et al. Improving the quality of drug information services. Pharmacy Word & Science 1995; 17:4.
17. Bergendal L, Ljunggren M. The contribution of the regional drug information center in Gothenburg (Sweden) to adr reporting. Experiences from 1992-93. Pharmacy Word & Science 1995;17:11.
18. Rosenberg JM, Fuentes RJ, Starr CH, Kirschenbaum HL, Meguire H. Pharmacist-operated drug information centers in the United States. American Journal Health-System Pharmacy 1995; 52: 991-996.
19. Gallo GR, Wertheimer AI. An international survey of drug information centers. Drugs Information Journal 1985; 19: 57-61.
20. Taggiasco N, Sarrut B, Doreau C. European survey of drug information centers. The Annals of Pharmacotherapy 1992; 26: 422-428.
21. Vidotti CCF, Heleodoro NM, Araes PSD, Hoefler R, Martins R, Castilho SR (Org). Centro de informação sobre medicamentos análise diagnóstica do Brasil. Goia: Conselho Federal de Farmácia, 2000a. 72p.
22. Associação Nacional Das Farmácias. Manual interno do Centro de Documentação e Informação de Medicamentos da Associação Nacional das Farmácias 1995.
23. Corrêa PM, Heineck I, Camargo AL, Fischer MI. Determinação do grau de satisfação dos usuários do CIM-RS. V Encontro de Centros de Informação sobre Medicamentos do Brasil, Vitória-ES, 2002.
24. Mülerová H, Vlcek J. Drug information center – analysis of activities of a regional center. International Journal of Medical Informatics 1997; 45: 53-58.



ibáñez & Plaza

EDITORIAL TÉCNICA
Y COMUNICACIÓN

Gabinete de Prensa · Editorial Técnica · Agencia de Publicidad
Diseño Gráfico / Audiovisuales · Gabinete Sociológico

Ibáñez&Plaza pone a su disposición 5 divisiones concebidas para resolver cualquier necesidad de Comunicación en Salud con la máxima calidad y eficacia.

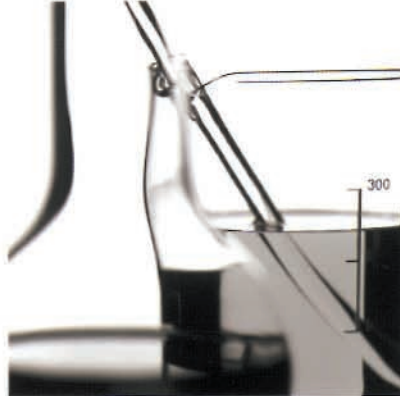
Desde 1988 proporcionamos a nuestros clientes los mejores profesionales y las técnicas más avanzadas para apoyarles en sus objetivos.

Compruebe el estilo que nos caracteriza en **www.ibanezyplaza.com**



ibáñez & Plaza

EDITORIAL TÉCNICA Y COMUNICACIÓN



Calidad Farmacéutica y Gestión Hospitalaria

Es nuestro compromiso ofrecer cada vez más productos de alta calidad terapéutica y colaborar en todo momento con programas de formación y gestión hospitalaria.

hospital **ESTEVE**