

Antimoniato de meglumina

No ano de 2000, o Ministério da Saúde, por meio de processo licitatório, adquiriu o antimoniató de N-metil glucamina, cujo nome comercial é o antimoniató de meglumina do laboratório Eurofarma (produto registrado como *similar*¹ na Agência Nacional de Vigilância Sanitária/Ministério da Saúde) para o tratamento dos pacientes portadores de leishmanioses. Esse medicamento foi distribuído diretamente do produtor para as Secretarias Estaduais de Saúde e Coordenações Regionais da Fundação Nacional de Saúde (FUNASA), a partir de 30 de abril próximo passado.

O antimoniató de N-metil glucamina é o fármaco de primeira escolha para o tratamento das leishmanioses. Este fármaco é um produto que requer administração cautelosa, sob acompanhamento clínico e laboratorial, por ser cardiotoxíco, hepatotóxico e nefrotóxico.

A partir de outubro de 2000 a Fundação Nacional de Saúde/FUNASA, por meio do Centro Nacional de Epidemiologia, recebeu notificações de eventos adversos de severidade grave (abscessos estéreis, intensas dores musculares e nas articulações reações alérgicas) em pacientes que encontravam-se fazendo uso do referido medicamento. Essas notificações iniciaram-se nos Estados do Piauí, Paraná e Mato Grosso, estendendo posteriormente a outras unidades federadas.

O Centro Nacional de Epidemiologia (CENEPI), em 10 de outubro de 2000 convocou o Comitê Técnico Assessor em Diagnóstico e Tratamento das Leishmanioses, que reúne os principais especialistas brasileiros, para analisar esses relatos, tendo o mesmo recomendado a suspensão da utilização dos lotes desse medicamento relacionados com os eventos notificados. O CENEPI/FUNASA, nessa ocasião, informou esse fato ao Ministério da Saúde e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária e enviou ofícios aos Secretários Estaduais e Coordenadores Regionais da FUNASA suspendendo a utilização dos lotes 05/00A, 05/00B, 10/00A, 10/00B, 16/00, 17/00A E 23/00B.

O CENEPI/FUNASA iniciou uma investigação epidemiológica mais detalhada das reações adversas notificadas nos Estados do Piauí e Paraná. No Piauí, a investigação abrangeu 99 pacientes de Teresina, correspondendo a 70% do total dos submetidos ao tratamento com esse medicamento. Nesse estudo, foi encontrada uma taxa de ocorrência de endureção ou abscessos extensos no local da aplicação do medicamento de 38,4% e 8% dos pacientes, respectivamente, apesar desses tipos de reação adversa não serem esperados

de ocorrer nessas proporções. Dentre os lotes usados, o 05/00A, o 05/00B e o 10/00B apresentaram elevadas taxas de ataque para endureção ou abscessos de 43,5%, 22,2% e 33,3%, respectivamente. Para o lote 17/00A, a taxa de ataque foi de 5,5% e os três pacientes que fizeram uso do lote 09/00 B não apresentaram reações.

Realizou-se também um estudo epidemiológico que comparou os pacientes que utilizaram esses lotes com um grupo de pacientes que utilizou outros lotes do mesmo medicamento, encontrando-se associação estatística com o desenvolvimento de endureção e/ou abscessos, verificando-se Riscos Relativos de 2,6 (IC de 1,7 a 3,8), 2,5 (IC de 1,6 a 3,7) e 2,3 (IC de 1, 5 a 3,6), respectivamente, para os lotes 05/00 A, 05/00B 10/00B. A análise desse estudo não encontrou associação entre os eventos e a dose aplicada, o sexo e a idade dos pacientes. Os estudos no Estado do Paraná encontram-se em fase de análise dos resultados.

O CENEPI/FUNASA providenciou o encaminhamento de amostras desses e de outros lotes relacionados com a ocorrência dos eventos adversos para a realização de análises laboratoriais. Como o referido medicamento não possui informação científica publicada nas farmacopéias brasileira e internacional, que estabeleçam parâmetros para o controle de qualidade, utilizou-se a comparação com o medicamento registrado no Ministério da Saúde como *inovador*² (Glucantime-Aventis).

Foram encaminhadas ao Instituto Oswaldo Cruz/FIOCRUZ amostras de quatro lotes relacionados com eventos adversos nos Estados do Piauí, Rio de Janeiro e Paraná, o 23/00B, o 10/00B, o 05/00B, o 17/00 A, do produto da Eurofarma e do lote 266 do laboratório Aventis, para a realização de microscopia eletrônica. O resultado desta microscopia, pelas técnicas de varredura e transmissão, detectou a presença de *estruturas fibrosas* em todos os lotes do antimoniató de meglumina da Eurofarma analisados. No lote analisado do medicamento *inovador* do laboratório Aventis, não foram detectadas *estruturas fibrosas*. O Instituto Oswaldo Cruz sugeriu que fosse realizada a pesquisa de metais para esclarecer esse achado.

Por não existirem referências de Limite Máximo Esperado (LME) de metais pesados para este medicamento, pesquisou-se na farmacopéia brasileira (3ª edição) os LME para outros medicamentos injetáveis. Os valores encontrados como LME para esses medicamentos tiveram uma variação de 10 a 25mg/l.

1, 2. Produto similar é todo produto registrado no Ministério da Saúde a partir de um produto com as mesmas características e princípio ativo já registrado, que por sua vez é denominado *inovador*.

Endereço para correspondência: CENEPI/FUNASA. SAS, Quadra 4, Bloco N, Sala 707, 70058-902 Brasília, DF, Brasil.

Tel: 55 61 314-6332

Recebido para publicação em 20/02/01.

O CENEPI encaminhou amostras dos lotes 05/00B, 10/00B, 17/00A e 23/00B do medicamento produzido pela Eurofarma e do lote 266 do produto da Aventis ao Laboratório de Análises Químicas Industriais e Ambientais da Universidade Federal de Santa Maria para análise de metais pesados. O laboratório foi escolhido por ser o responsável pelos estudos que estão estabelecendo os parâmetros de referência para esse medicamento. Os resultados detectaram, em todos os lotes produzidos pela Eurofarma, a presença de arsênio, com valores variando

de 44,45 mg/l a 84,60mg/l e de chumbo, variando de 24,29mg/l a 52,31mg/l. No lote do produto da Aventis, os valores encontrados foram de 0,26mg/l para o arsênio e menor que 0,20mg/l para o chumbo.

Apresentamos a seguir o quadro comparativo dos quantitativos de arsênio, chumbo e o somatório de todos os metais pesados detectados nos lotes 23/00B, 10/00A (Eurofarma) e 266 (Aventis), com os respectivos valores de referência, considerando-se como exemplo um paciente de 60kg.

Metal pesado	Valor de Referência (VR) mg/kg/dia	Lote 23/00B Eurofarma		Lote 10/00A Eurofarma		Lote 266 Aventis	
		resultado mg/l	dose recebida* mg/kg/dia	resultado mg/l	dose recebida* mg/kg/dia	resultado mg/l	dose recebida* mg/kg/dia
Arsênio	oral 0,0003**	84,60#	0,0197 65,8 > que o VR	46,31	0,0108 36 > que VR	0,26	0,00006 < que o VR
Chumbo	oral 0,007***	42,57	0,0099 1,4 > que o VR	52,31##	0,0122 1,7 > que o VR	0,20	0,00005 < que o VR
Total de metais pesados	10 a 25mg/l****	138,41 5,5 > que o maior VR	-	111,39 4,4 > que o maior VR	-	2,40 10 > que o maior VR	-

* Cálculo estimado para um paciente de 60kg, com dosagem de 20mg/SbV/ kg/dia (14ml/dia, por via parenteral, conforme a dosagem preconizada para tratamento das leishmanioses.

** Nível para risco mínimo - Referência da Agency for Toxic Substances and Disease Registry – Centers for Disease Prevention and Control/CDC

*** Nível permitido – Referência da Organização Mundial de Saúde “Handbook on the Toxicity of Inorganic Compounds”.

**** Referências de LME nos medicamentos injetáveis descritos na farmacopéia brasileira.

Maior valor de arsênio encontrado (Laudo Analítico 004/01)

Maior valor de chumbo encontrado (Laudo Analítico 001/00)

Nos dados acima verifica-se que o antimoníato de meglumina da Eurofarma apresenta uma quantidade de arsênio que varia de 36 a 65 vezes maior que o valor de referência para administração por via oral. No lote 266 produzido pela Aventis os valores encontrados, 0,00005mg/kg/dia, estão abaixo da referência. Com relação ao chumbo, os lotes 23/00B e 10/00A apresentam resultados de 1,4 e 1,7 vezes maior que o valor de referência, por via oral, respectivamente.

Quanto ao somatório dos resultados dos metais pesados, os lotes da Eurofarma apresentaram 4,4 e 5,5 vezes mais metais que o maior valor de referência. No lote 266 da Aventis o valor encontrado foi 10 vezes menor que o maior valor de referência.

Os valores de referência estabelecidos para o arsênio e o chumbo estão relacionados com a administração por via oral. Como o antimoníato de meglumina é uma droga injetável, torna-se ainda mais importante que os valores observados encontrem-se abaixo dos valores

de referência, sob pena da presença dessas substâncias poderem trazer riscos à saúde dos pacientes portadores de leishmaniose visceral e tegumentar americana tratados com essa medicação.

A partir da notificação dos eventos adversos, a Coordenação de Acompanhamento Tecnológico Farmacêutico do Ministério da Saúde, encaminhou amostras dos lotes 05/00B, 10/00B e 17/00A do produto da Eurofarma, para realização de análise físico-química. Os resultados dos exames reprovaram os lotes 10/00A, 10/00B, por apresentarem pH abaixo do valor de referência. Os outros dois lotes foram aprovados nesse exame.

O Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS)/FIOCRUZ também vem realizando análises similares no referido medicamento, com resultados que evidenciam níveis elevados de arsênio e chumbo.

Em conclusão, o antimoníato de meglumina da Eurofarma contém níveis elevados de arsênio e chumbo,

quando comparados aos valores de referência para a administração por via oral e ao medicamento *inovador*. Estes metais, em altas dosagens podem causar efeitos graves no organismo humano tais como diminuição de leucócitos e hemácias no sangue, efeitos aditivos nos tecidos respiratórios e sistema nervoso central, alterações severas no ritmo cardíaco, aumentar o risco para o câncer, entre outros.

Com base nas evidências científicas já estabelecidas pelo estudo epidemiológico e pelas análises realizadas, recomendamos:

- Suspensão do uso de todos os lotes do antimoniato de meglumina da Eurofarma que se encontra disponível na rede de saúde, como medida preventiva da ocorrência

de reações adversas graves e da exposição a altos níveis de arsênio e chumbo, exceto em casos de calazar que impliquem risco de vida para os pacientes. Nesses casos, o monitoramento de possíveis reações adversas deve ser intensificado.

A FUNASA vem adotando as seguintes condutas, conjuntamente aos demais órgãos do Ministério da Saúde:

- realização de exames minuciosos em todos os lotes do referido medicamento, com os devidos procedimentos fiscais, por parte da Agência Nacional de Vigilância Sanitária.
- Aquisição imediata de substituto do referido medicamento para evitar a descontinuidade no tratamento dos pacientes de leishmanioses.

Brasília, 2 de fevereiro de 2001

Jarbas Barbosa da Silva Junior
Diretor do CENEPI